

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УО «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ
НАРОДОВ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»



Кафедра инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК

СЕПСИС

Пособие

**Рекомендовано учебно-методическим объединением
по высшему медицинскому, фармацевтическому
образованию в качестве пособия для студентов учреждений
высшего образования, обучающихся
по специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело».**

Витебск, 2020

УДК 616.94
ББК 55.1
С 30

Рецензенты:

1. Доценко М.Л., профессор кафедры инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор.

2. Красавцев Е.Л., доцент кафедры инфекционных болезней УО «Гомельский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, доцент.

Семёнов В.М.

С 30 Сепсис : пособие / В.М. Семёнов, А.Т. Щастный, В.В. Горбачёв, Т.И. Дмитраченко, В.Ю. Мартов, С.К. Егоров, К.М. Кубраков. – Витебск: ВГМУ, 2020. – 122 с.

ISBN 978-985-580-007-2

В данном пособии освещены вопросы, касающиеся сепсиса и септического шока как одной из актуальных проблем современной медицины. Приведены новые определения и классификация сепсиса и септического шока, изложены современные данные по этиологии и патогенезу, диагностике, клинической картине и принципах интенсивной терапии данных состояний.

Пособие предназначено для магистрантов и аспирантов медицинских вузов, врачей-стажёров, инфекционистов, анестезиологов-реаниматологов, хирургов, акушеров-гинекологов, терапевтов.

**УДК 616.94
ББК 55.1**

ISBN 978-985-580-007-2

© В.М. Семёнов, А.Т. Щастный,
В.В. Горбачёв, Т.И. Дмитраченко,
В.Ю. Мартов, С.К. Егоров,
К.М. Кубраков 2020
© УО «Витебский государственный
медицинский университет», 2020 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
1. Основные понятия	7
2. Эпидемиология	13
3. Этиология	15
4. Диагностика	19
5. Патогенез	31
6. Клиническая картина	41
6.1. Гемодинамические нарушения	41
6.2. Острый респираторный дистресс-синдром	44
6.3. Острое повреждение почек	46
6.4. Повреждение печени при сепсисе	50
6.5. Нарушение функционирования желудочно-кишечного тракта	51
6.6. Энцефалопатия при сепсисе	53
6.7. ДВС-синдром	54
7. Лечение	57
7.1. Поиск и ликвидация источника инфекции	58
7.1.1. Санация очагов инфекции	58
7.1.2. Антибактериальная терапия	60
7.1.2.1. Время начала антибактериальной терапии	60
7.1.2.2. Выбор схемы антибактериальной терапии	60
7.1.2.3. Особенности дозирования антибактериальных препаратов	66
7.1.2.4. Длительность проведения антибактериальной терапии	72
7.2. Стабилизация гемодинамики	73
7.3. Коррекция органной дисфункции	80
7.3.1. Острый респираторный дистресс-синдром	80
7.3.2. Острое повреждение почек	82
7.4. Поддерживающая терапия	83
7.4.1. Нутритивная терапия	83
7.4.2. Профилактика стрессовых язв	84
7.4.3. Профилактика тромбоза глубоких вен	84
7.4.4. Контроль и коррекция гликемии	85
7.5. Неотложные мероприятия первого часа	85
7.6. Инфекционный контроль	86
Приложение 1	88
Приложение 2	98
Литература	106

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБП – антибактериальный препарат
АД – артериальное давление
АБТ – антибактериальная терапия
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ВПД – вариабельность пульсового давления
ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения
ВУО – вариабельность ударного объема
ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких
КОС – кислотно-основное состояние
ЛПС – липополисахарид
ЛС – лекарственное средство
МИК – минимальная ингибирующая концентрация
МНО – международное нормализованное отношение
НМГ – низкомолекулярные гепарины
НФГ – нефракционированные гепарины
ОД – органная дисфункция
ОКН – острый канальцевый некроз
ОНГМ – отёк-набухание головного мозга
ОПН – острая почечная недостаточность
ОПП – острое повреждение почек
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОРР – образ-распознающие рецепторы
ОЦК – объём циркулирующей крови
ПДКВ (РЕЕР) (positive end expiratory pressure) – положительное давление в конце выдоха
ПДФ – продукты деградации фибрина/фибриногена
ПКТ – прокальцитонин
ПМК – псевдомембранный колит
ПЦР – полимеразная цепная реакция
САД – систолическое артериальное давление
САПП – сепсис-ассоциированное повреждение печени
СЭ – сепсис-ассоциированная энцефалопатия
СВ – сердечный выброс
СРБ – С-реактивный белок
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СПОН – синдром полиорганной недостаточности

ССВО (SIRS) – синдром системного воспалительного ответа

УО – ударный объём

ФАТ – фактор активации тромбоцитов

ФНО α – фактор некроза опухоли альфа

ЦВД – центральное венозное давление

ЦНС – центральная нервная система

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШКГ – шкала ком Глазго

АССР (American College of Chest Physicians) – Американский колледж пульмонологов

APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) – система классификации острых функциональных и хронических изменений в состоянии здоровья

CARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome) – синдром компенсаторной противовоспалительной реакции

DAMPs – (danger-associated molecular patterns) – молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением

EPIC (The Extended Study of Prevalence of Infection in Intensive Care) – расширенное исследование распространённости инфекций в ОРИТ

ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) – Европейское общество интенсивной терапии

GSA (Global Sepsis Alliance) – Глобальный Альянс по борьбе с сепсисом

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) – инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек

LODS (Logistic Organ Dysfunction Score) – логистическая модель оценки дисфункции органов

MARS (mixed antagonistic response syndrome) – синдром смешанной антагонистической реакции

NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов

PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) – патоген-ассоциированные молекулярные образы

qSOFA (quick SOFA) – шкала экспресс-SOFA

SCCM (Society of Critical Care Medicine) – общество реаниматологов

SOFA (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment) – шкала последовательной оценки органной недостаточности (вероятности сепсиса)

SSC (Surviving Sepsis Campaign) – Движение за выживание при сепсисе

TLR (Toll-like Receptor) – Toll-подобный рецептор

Микроорганизмы

A. baumannii – *Acinetobacter baumannii*

C. difficile – *Clostridium difficile*

C. pneumoniae – *Chlamydia pneumoniae*

E. coli – *Escherichia coli*

E. faecium – *Enterococcus faecium*

Enterobacteriaceae **ESBL** – *Enterobacteriaceae*, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра действия

H. influenzae – *Haemophilus influenzae*

K. pneumoniae – *Klebsiella pneumoniae*

P. aeruginosa – *Pseudomonas aeruginosa*

S. aureus – *Staphylococcus aureus*

S. epidermidis – *Staphylococcus epidermidis*

S. maltophilia – *Stenotrophomonas maltophilia*

St. pneumoniae – *Streptococcus pneumoniae*

CNS – коагулазонегативные *Staphylococcus spp.*

KPC – карбапенемазопродуцирующие штаммы

MRSA – метициллинрезистентный *S. aureus*

MSSA – метициллинчувствительный *S. aureus*

VRE – ванкомицин-резистентный *Enterococcus*

VSE – ванкомицин-чувствительный *Enterococcus*

spp. – виды конкретного рода

1. Основные понятия.

Определение понятий воспаления, синдрома системного воспалительного ответа (ССВО, от англ. “SIRS”) организма, сепсиса и септического шока взаимосвязаны и трудно отделимы друг от друга, поскольку имеют много общего в своём развитии. Научная мысль исторически развивалась параллельно с человеческим обществом, и с появлением новых технологий и методов исследований концепция данных понятий многократно дополнялась, а взгляды на патогенез и, соответственно, основные подходы к коррекции являются предметом особенно ожесточённых дискуссий и в 21 веке.

Первое упоминание о «гнилокровии» находится в трудах Аристотеля, датированных IV веком до нашей эры, а основные признаки воспалительных процессов, в том числе и сепсиса, были сформулированы ещё во втором веке нашей эры Галеном и Цельсом, чья знаменитая «пентада» (лат. “rubor”, “tumor”, “calor”, “dolor”, “functio laesa”) не утратила своей актуальности и сегодня [1]. Заложенные ими в древности основы медицины и патофизиологии имели колоссальное влияние на медицинское общество, и прошло полторы тысячи лет, прежде чем их авторитет был подорван успехами развивающихся медико-биологических наук.

С древних времён центральное место в развитии эпидемий занимала миазматическая теория Гиппократов, в которой роль возбудителей эпидемий отводилась «миазмам» – неким веществам, которые находились в космосе или в почве и могли проникать в организм человека. Первым ударом по миазматической теории Гиппократов стало исследование итальянского врача Дж. Фракасторо, который в 1530 году впервые высказал мысль о том, что основной причиной развития и распространения инфекционных заболеваний является проникновение в организм человека мельчайших живых существ, «анималькул» [2]. В 1847 году венгерский врач-акушер И.Ф. Земмельвейс, основываясь на этом и ряде других исследований, пытался понять причины послеродового сепсиса у рожениц. Предположив, что инфекцию приносят из больницы, Земмельвейс обязал медицинский персонал перед манипуляциями с беременными и роженицами обеззараживать руки окунанием их в раствор хлорной извести, благодаря чему сумел снизить смертность более чем в 7 раз – с 18 до 2,5 %. Спустя несколько лет во время вспышки холеры в лондонском квартале Сохо в 1854 году британский врач Джон Сноу, будучи противником теории миазмов и основываясь на гипотезе, что причинные факторы инфекционных болезней могут передаваться через предметы окружающей среды, сумел остановить эпидемию. Это событие коренным образом изменило представление человечества об инфекционных болезнях и механизмах их передачи и послужило началом эпохи микробиологических исследований. Так, уже в 1878 году Ш.Э. Седийо был предложен термин «микроб». В 1879-1880 гг. Луи Пастер идентифицировал микробы в крови пациентов с сепсисом. В 1882 году

русский учёный И.И. Мечников открыл феномен фагоцитоза как ответ макроорганизма на микробную инвазию.

Изучение проблемы сепсиса получило развитие в начале 20 века. Ещё в 1904 г. канадский врач У. Ослер отметил: «За исключением некоторых случаев, пациент скорее умирает от ответа организма на инфекцию, чем от самой инфекции» [3]. Как оказалось, спустя более 100 лет многочисленных исследований эта мысль не потеряла своей актуальности.

С последующими лавинообразными научными открытиями появлялось большое количество новых взглядов и теорий развития сепсиса, основные из которых следующие:

Понятие о септическом очаге (Х. Шотмюллер, 1914 г.) – «сепсис – состояние, при котором из так называемых септических очагов периодически или постоянно бактерии проникают в кровь или лимфоток при отчётливых клинических проявлениях...» [4].

Макробиологическая теория (И.В. Давыдовский, 1928 г.) – сепсис трактуется как общее инфекционное заболевание, обусловленное неспецифической реакцией организма на попадание в кровоток различных микроорганизмов и их токсинов.

Нейтрофическая теория (Г.Н. Сперанский, 1937 г.) – основную роль в патогенезе сепсиса играет изменённое состояние центральной (ЦНС) и периферической нервной системы.

Бактериологическая теория (Н.Д. Стражеско, 1947 г.) – в основе развития сепсиса лежит имеющаяся бактериемия.

Токсическая теория (В.С. Савельев, 1976 г.) – основная роль в патогенезе сепсиса отводится интоксикации организма экзо- и эндотоксинами.

Аллергическая теория (И.К. Ру, 1983 г.) – основное место в развитии патологических изменений при сепсисе отводится реакциям аллергического типа на бактериальные токсины.

Цитокиновая теория (В. Эртель, 1991 г.) – в развитии патологических сдвигов при сепсисе ключевую роль играют цитокины, выделяющиеся в кровь под воздействием эндотоксинов.

В попытке унифицировать определения сепсиса и септического шока и прийти к общему знаменателю врачам разных специальностей Р. Боном была создана рабочая группа по проблеме сепсиса. С этой целью в 1991 году в Чикаго была проведена согласительная конференция Американского колледжа пульмонологов и Общества реаниматологов (от англ. “An American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine”, ACCP/SCCM), в результате которой были даны основные определения, касающиеся проблемы сепсиса (**Сепсис-1**) [5]:

Инфекция – воспалительная реакция на присутствие микроорганизмов или инвазию этими микроорганизмами тканей, которые в норме являются стерильными.

Синдром системной воспалительной реакции – системная воспалительная реакция, возникающая в результате действия инфекционного или неинфекционного флогогенного агента. Включает в себя:

- тахикардию > 90 ударов в 1 минуту;
- тахипноэ > 20 в 1 минуту или $\text{PaCO}_2 > 32$ мм рт. ст. на фоне ИВЛ;
- температуру $> 38,0$ °C или $< 36,0$ °C;
- количество лейкоцитов в периферической крови $> 12 \cdot 10^9/\text{л}$ или $< 4 \cdot 10^9/\text{л}$ либо число незрелых форм > 10 %;

Сепсис = источник инфекции + ≥ 2 критерия ССВО.

Тяжёлый сепсис = сепсис + органная дисфункция.

Септический шок = сепсис + гипотензия, гипоперфузия.

Полиорганная недостаточность = острое нарушение функции органов, для поддержания гомеостаза необходимо срочное вмешательство.

В дальнейшем с накоплением крупного массива теоретических и экспериментальных знаний стало понятным, что одних критериев ССВО недостаточно ввиду их низкой специфичности и чувствительности. Лейкоцитоз, частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхания (ЧД), температура, безусловно, отражают наличие воспалительных изменений в организме хозяина, но не являются уникальными в случае сепсиса. Так, критерии ССВО встречаются у 90 % пациентов ОРИТ, включая тех, у кого нет инфекционного процесса [6]. И наоборот, у 1 из 8 пациентов с инфекцией и развившимся синдромом полиорганной недостаточности (СПОН) могут отсутствовать критерии ССВО [7]. В связи с подобными ограничениями в 2001 году были предложены расширенные критерии ССВО с теми же определениями сепсиса и септического шока (**Сепсис-2**): [8]

Сепсис = инфекция + расширенные критерии ССВО (табл. 1).

Таблица 1. Расширенные критерии ССВО.

Общие признаки
Лихорадка (температура тела $> 38,3^{\circ}\text{C}$)
Гипотермия (температура тела $< 36^{\circ}\text{C}$)
Тахикардия: ЧСС > 90 в минуту или $< 2\sigma$ выше нормального возрастного показателя
Тахипное: ЧД > 20 в минуту
Нарушение сознания
Значительный отёк или положительный баланс жидкости (> 20 мл/кг за 24 часа)
Гипергликемия (глюкоза плазмы > 12 г/л или $7,7$ ммоль/л) при отсутствии сахарного диабета
Признаки воспаления
Лейкоцитоз (количество белых клеток крови $> 12 \cdot 10^9/\text{л}$)
Лейкопения (количество белых клеток крови $< 4 \cdot 10^9/\text{л}$)
Нормальное количество лейкоцитов с $> 10\%$ незрелых форм (суммарно метамиелоцитов, миелоцитов и палочкоядерных лейкоцитов)
С-реактивный белок (СРБ) плазмы $> 2\sigma$ выше нормального показателя
Прокальцитонин (ПКТ) плазмы $> 2\sigma$ выше нормального показателя
Признаки нарушения гемодинамики
Артериальная гипотензия* (систолическое артериальное давление (САД) < 90 мм рт. ст., среднее артериальное давление < 70 мм рт. ст. или снижение САД на > 40 мм рт. ст. у взрослых, или $< 2\sigma$ ниже возрастной нормы)
SvO_2 (насыщение гемоглобина венозной крови кислородом) $> 70\%*$
Сердечный индекс $> 3,5$ л/мин/м ²
Признаки органной дисфункции
Артериальная гипоксемия ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
Острая олигурия (диурез $< 0,5$ мл/кг/ч или 45 ммоль/л за последние 2 часа)
Повышение креатинина крови $> 44,2$ мкмоль/л
Нарушение свёртывания (международное нормализованное отношение (МНО) $> 1,5$ или активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) > 60 секунд)
Парез кишечника (отсутствие звуков перистальтики кишечника)
Тромбоцитопения (количество тромбоцитов $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$)
Гипербилирубинемия (общий билирубин плазмы крови > 70 мкмоль/л)
Признаки нарушения перфузии тканей
Гиперлактатемия (> 1 ммоль/л)
Сниженное капиллярное наполнение или мраморность кожных покровов
<i>* – $\text{SvO}_2 \text{ sat} > 70\%$ (в норме 75-80 %) и сердечный индекс 3,5-5,5 – нормальные показатели у детей, поэтому эти два критерия никогда не должны использоваться как признаки сепсиса у новорождённых и детей.</i>

Сделав ставку на увеличение чувствительности и специфичности критериев ССВО путём их расширения, были упущены важные функции – простота использования, доступность и воспроизводимость. Как показало время, увеличение числа признаков не повысило специфичность. В связи с этим данная концепция не нашла широкого применения в клинической практике.

Наконец, в 2013 году произошёл переломный момент в современной дефиниции сепсиса и септического шока. В очередной раз была высказана мысль о недостатках показателей ССВО для определения сепсиса, а в качестве одного из критериев было предложено рассмотреть органную дисфункцию (ОД). Так, к 2014-2015 гг. все пришли к единому мнению, что концепция диагностики сепсиса изменилась. Экспертами SCCM и ESICM (Европейское общество интенсивной терапии, от англ. “European Society of Intensive Care Medicine”) были даны новые определения понятий сепсиса и септического шока (**Сепсис-3**): [9]

Сепсис-3

Сепсис – угрожающая жизни острая органная дисфункция, возникающая в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию. В простом изложении, сепсис – это угрожающее жизни состояние, при котором действия организма в ответ на инфекцию начинают разрушать собственные органы и ткани. Клиническая и биохимическая картина сепсиса может быть изменена сопутствующими острыми и хроническими заболеваниями, вмешательствами и принимаемыми медикаментами.

Органная дисфункция – остро возникшая дисфункция в связи с инфекцией, включающая повышение тяжести полиорганной недостаточности от исходного значения по SOFA (шкала последовательной оценки органной недостаточности (вероятности сепсиса), от англ. “Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment”)* на 2 и более баллов (исходный уровень ОД по SOFA может быть взят за нулевое значение в случае неизвестного анамнеза по хроническому заболеванию).

Септический шок – клинический вариант течения сепсиса, характеризующийся циркуляторной недостаточностью, проявляющейся артериальной гипотензией, повышением уровня лактата более 2 ммоль/л несмотря на адекватную инфузию и требующей введения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления (АД) более 65 мм рт. ст.

* – подробно шкала SOFA будет рассмотрена ниже.

Как видно из основных положений концепции Сепсис-3, в ней отсутствуют понятия ССВО и тяжёлого сепсиса. Употребляемые в более ранних рекомендациях критерии ССВО *могут и далее использоваться* для диагностики воспалительного ответа на инфекцию, поскольку отражают

адекватный ответ организма хозяина, который носит компенсаторный характер. Сепсис же означает ОД, которая намного сложнее, чем просто инфекция и системный воспалительный процесс, а также имеет особый патогенез и патофизиологию. Было установлено, что для сепсиса характерна ранняя активизация как воспалительного, так и противовоспалительного ответа на фоне глубоких изменений неиммунологических систем гомеостаза (концепция “SIRS + CARS + MARS = CHAOS”. CARS – синдром компенсаторной противовоспалительной реакции, от англ. “compensatory anti-inflammatory response syndrome”, MARS – синдром смешанной антагонистической реакции, от англ. “mixed antagonistic response syndrome”) [10]: сердечно-сосудистой, нервной, гормональной, а также метаболизма и коагуляции. Все эти изменения имеют прогностический характер. Органная же дисфункция, даже тяжёлая, не обязательно ассоциируется со смертью клетки. Патогенез сепсиса представляет собой последовательный процесс, при котором клеточное повреждение обуславливает имеющиеся патофизиологические, биохимические и патологоанатомические находки. В связи с этим термин «тяжёлый сепсис», согласно последним рекомендациям, также представляется излишним.

Эволюция взглядов, рассмотренных выше, и постоянные пересмотры определений сепсиса и септического шока имеют глубокий смысл: потенциальная польза концепции Сепсис-3 заключается в более точном отражении генерализации патологического процесса, улучшении междисциплинарного понимания с позиций патофизиологии, аргументации выбора места оказания помощи в стационаре.

До сих пор учёные мира не пришли к единому мнению касательно данной проблемы, что отражается в различиях в диагностике и лечении сепсиса/септического шока в клинических протоколах различных стран [11]. В связи с этим, рассмотрение эволюции взглядов медицинского сообщества в этой области представляет академический интерес. Нельзя с уверенностью утверждать, что в ближайшие годы современная концепция не будет пересмотрена, а рекомендации в подходах к коррекции не будут существенным образом изменены. Уже сейчас определениям Сепсис-3 предъясняется ряд вопросов, на которые не получено чёткого ответа:

- нет конкретизации термина «дисрегуляция ответа макроорганизма на инфекцию»;
- невозможность выявления вклада инфекции в ОД;
- сложность выявления сепсиса у пациентов с предшествующей ОД и, как следствие, вероятная гипердиагностика;
- сложность применения критериев ОД у детей раннего возраста;
- низкая приверженность врачей в использовании шкал тяжести ОД, например, SOFA [12].

Нет сомнений, научные достижения ближайших лет позволят пролить свет на эти нерешённые проблемы и внести полную ясность в определения сепсиса и септического шока.

2. Эпидемиология.

Мировое бремя сепсиса и септического шока не поддаётся точной оценке. В первую очередь, это связано с трудностями в определении данных состояний. За последние десятилетия критерии верификации сепсиса неоднократно пересматривались, что заставляет с осторожностью трактовать имеющиеся статистические данные, прослеживающие многолетнюю динамику проблемы, а также требует проведения новых проспективных эпидемиологических исследований. Согласно данным Глобального Альянса по борьбе с сепсисом (от англ. “Global Sepsis Alliance”, GSA), ежегодное количество случаев сепсиса во всем мире составляет от 27 до 30 миллионов человек (более 6 миллионов новорождённых), от 7 до 9 миллионов пациентов умирают – **одна смерть каждые 3,5 секунды** [Ошибка! Источник ссылки не найден.13]. Сепсис как нозологическая единица составляет до 2 % поступлений в стационар и 10-37 % пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [14]. Будучи крайне тяжёлым для коррекции состоянием, сепсис ожидаемо является основной причиной летальных исходов в ОРИТ (25-35 % случаев смерти при сепсисе, 40-60 % при септическом шоке). Среди выживших пациентов треть погибает в течение последующих 6 месяцев, ещё треть нуждается в постоянном уходе [15]. В зависимости от страны показатель смертности варьирует, достигая значения **более 50 %**, но не снижается ниже 30 % даже в развитых странах (табл. 2). Многие выжившие пациенты страдают от последствий сепсиса всю оставшуюся жизнь [16]. Эти расчёты основаны только на данных стран с высоким уровнем доходов, в странах с низким и средним уровнями доходов, несомненно, данные показатели будут ещё выше. В ежегодных статистических отчётах Министерства Здравоохранения Республики Беларусь нет сведений о частоте встречаемости сепсиса, что является серьёзным упущением. По оценочным данным, эпидемиологическое бремя существенно не отличается от среднемирового.

Таблица 2. Эпидемиология сепсиса.

Исследование	Страна	Случаи в ОРИТ, %	Смертность, %	Число случаев на 100 тыс. населения
Rangel-Frausto, 1995 [17]	США	9,4	46	–
Brun-Buisson, 2004 [18]	Франция	14,6	35	74
Martin, 2003 [19]	США	10,5	34	80
Padkin, 2003 [20]	Великобритания	27	46,3	51
Finfer, 2004 [21]	Австралия и Новая Зеландия	11,8	37,5	77
Engel, 2006 [22]	Германия	11	55	110
Kubler, 2007 [23]	Польша	16	54	34

Прогностические данные по эпидемиологии сепсиса/септического шока неутешительны: ввиду качественного улучшения медицинской помощи, лечением более тяжёлых по сравнению с предыдущими десятилетиями пациентов, внедрением агрессивных хирургических техник и активным развитием трансплантологии ожидаемо увеличение доли пациентов в критическом состоянии, подверженных инфекционным осложнениям. Так, в ряде исследований отмечалось, что частота сепсиса ежегодно возрастает на 10-13 % [24].

Согласно расчётам, в 2013 г. экономические затраты, связанные с сепсисом, превысили 24 миллиарда долларов США, что составляет 6,2 % от всех расходов на оказание стационарной медицинской помощи. По результатам проведённых в Европе и Канаде исследований, в 2000 г. ежедневные расходы на стационарное лечение одного пациента с сепсисом составляли от 645 евро до 939 долларов США. Стоимость полного курса лечения 1 пациента с сепсисом в среднем составляет свыше 20 тысяч долларов [25]. Тем не менее, сепсис, являясь крайне дорогостоящим для лечения состоянием, получает гораздо меньшее финансирование на исследования по сравнению с другими глобальными проблемами медицины (рис. 1) [26].

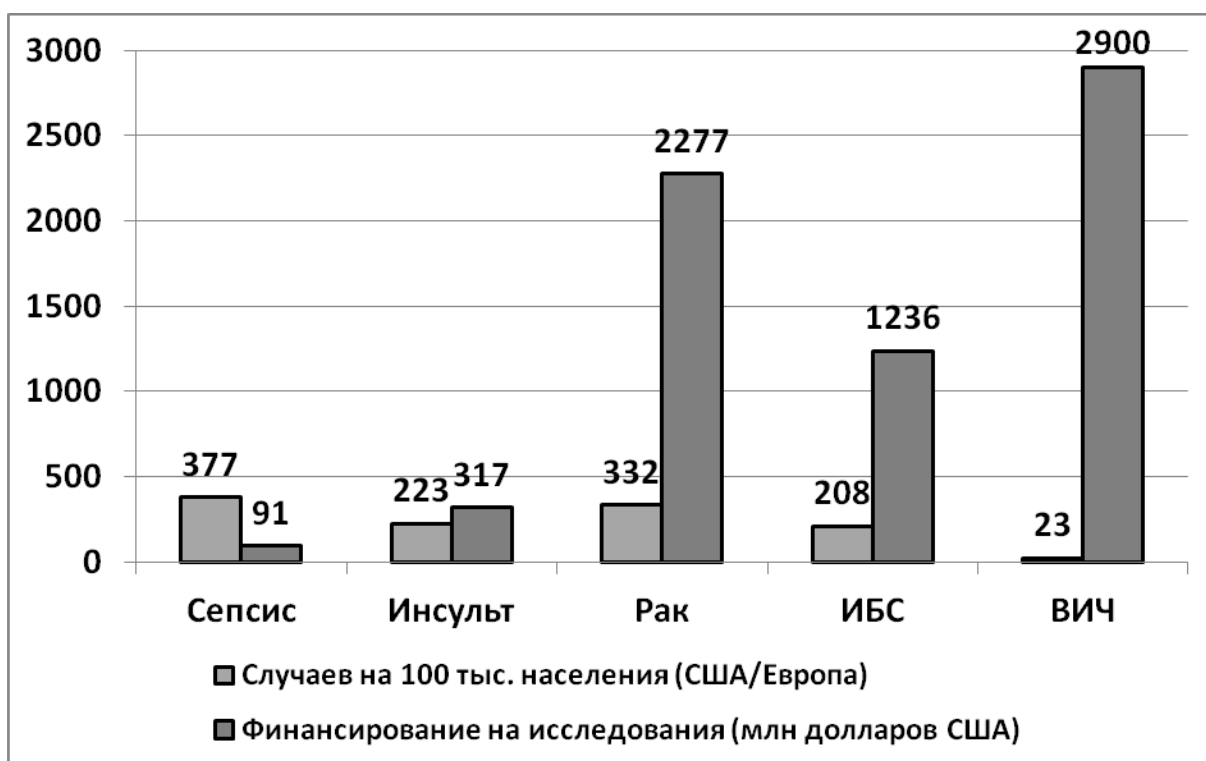


Рисунок 1. Частота встречаемости некоторых заболеваний и финансирование на их исследования в странах США и Европы, 2011 г.

Согласно оценкам, каждый год сепсис поражает 3 миллиона новорождённых и 1,2 миллиона детей [27]. Три из десяти случаев смерти в результате неонатального сепсиса предположительно вызваны мультирезистентными патогенами. Каждая десятая смерть в связи с беременностью и родами происходит по причине материнского сепсиса, при этом 95 % случаев смерти происходят в странах с низким и средним уровнями доходов [28]. Каждый год в связи с материнскими инфекциями, в частности, сепсисом, умирает один миллион новорождённых [29].

В настоящее время наиболее показательным эпидемиологическим исследованием сепсиса/септического шока является расширенное исследование распространённости инфекций в ОРИТ EPIC II (от англ. “The Extended Study of Prevalence of Infection in Intensive Care”). EPIC II представляет собой одномоментное 24-часовое эпидемиологическое исследование, проводившееся 8 мая 2007 года и, в отличие от первого подобного исследования EPIC 1992 года, распространилось из Европы на весь остальной мир и имело существенный успех. В нём приняли участие 13796 пациентов из 1265 ОРИТ 76 стран [30]. В день исследования 7087 пациентов (51 %) оказались инфицированными, 9084 (71 %) получали антибиотики. Последнее подобное исследование EPIC III проводилось **13 сентября 2017 года (Международный день по борьбе с сепсисом)**, результаты которого до сих пор находятся в обработке. Они будут опубликованы на сайте проекта [<https://www2.intensive.org/epic3/Home.asp>].

3. Этиология.

Этиологическая картина сепсиса весьма разнообразна и представлена бактериями, грибами, простейшими и вирусами. В то же время она значительно варьирует между странами, городами, больницами и даже отделениями внутри одного стационара. Профиль отделения, качество оказания медицинской помощи, политика персонала в отношении контроля антибиотикорезистентности вносят существенный вклад в этиологическую структуру инфекционных патологий (табл. 3) [31].

Таблица 3. Этиологическая структура сепсиса в зависимости от локализации инфекционного очага.

Локализация первичного очага	Наиболее вероятные возбудители
Лёгкие (внебольничная пневмония)	<i>St. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС -*), <i>S. aureus</i> (MRSA).
Лёгкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся вне ОРИТ)	<i>St. pneumoniae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Klebsiella spp.</i> , <i>E. coli</i>), <i>S. aureus</i> .
Лёгкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся в ОРИТ)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> (MRSA), <i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС +), <i>Acinetobacter spp.</i>
Брюшная полость	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i>
Кожа и мягкие ткани	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> .
Почки	<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Proteus spp.</i>), <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Candida spp.</i>
Ротоглотка и синусы	<i>Streptococcus spp.</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , Анаэробы (<i>Peptostreptococcus spp.</i>).
После спленэктомии	<i>St. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> .
Внутривенный катетер	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , реже – <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Candida spp.</i>

* БЛРС – штаммы, выделяющие β-лактамазы расширенного спектра действия.

Пересмотр определений сепсиса/септического шока требует новых исследований в области этиологии данных состояний. На настоящий момент данные о возбудителях сепсиса противоречивы, а результаты исследований слабо воспроизводимы. Различные подходы в антибактериальной терапии в стационарах влекут за собой селекцию и рост доли наиболее устойчивой флоры. В связи с этим всё большее прикладное значение имеет локальный микробиологический мониторинг, отображающий этиологическую структуру конкретно взятого отделения.

Тем не менее, можно отметить и некоторые общемировые тенденции последних лет, дающих представление о закономерностях распространения патогенов во всем мире, глобальных и региональных различиях, что может помочь оптимизировать профилактику и лечение инфекционных заболеваний.

В вышеупомянутом одномоментном 24-часовом исследовании ЕРИС II приводились данные инфекционных заболеваний у пациентов ОРИТ. В момент исследования инфекционная патология отмечалась у 51 % пациентов. Дыхательная система оказалась наиболее частой локализацией инфекции (64 %), за которой следовали брюшная полость (20 %), кровотоки (15 %) и мочевыводящие пути (14 %) (табл. 4) [32].

Таблица 4. Распространённость сепсиса в зависимости от локализации первичного инфекционного очага.

Локализация инфекционного очага	Количество пациентов с инфекционной патологией				
	В целом (%)	Западная Европа	Восточная Европа	Северная Америка	Азия
	7087 (51,4)	3683 (49%)	426 (56,4%)	607 (48,4%)	707 (52,6%)
Лёгкие	4503 (63,5)	63,3 %	71,6 %	56,8 %	65,6 %
Брюшная полость	1392 (19,6)	21,2 %	21,8 %	16,6 %	17,8 %
Кровь (первичная бактериемия)	1071 (15,1)	14,8 %	12,4 %	25,9 %	15,7 %
Мочевыводящие пути	1011 (14,3)	11,2 %	19,7 %	22,2 %	15,7 %
Кожа	467 (6,6)	6,6 %	8,7 %	4,3 %	7,2 %
Катетер-ассоциированные инфекции	332 (4,7)	4,6 %	4,9 %	2,6 %	4,5 %
ЦНС	208 (2,9)	2,7 %	2,7 %	2,3 %	2,7 %
Другие	540 (7,6)	7,8 %	7,8 %	10,2 %	5,0 %

Среди всех инфицированных пациентов у 70 % удалось идентифицировать возбудителей: в 62 % случаев были обнаружены грамотрицательные организмы, в 47 % грамположительные и в 19 % представители грибковой флоры. Самым распространённым грамположительным агентом оказался *S. aureus* (20 %), среди грамотрицательных микроорганизмов наиболее часто встречались *Pseudomonas spp.* (20 %) и *E. coli* (16 %) (табл. 5) [32].

Таблица 5. Этиологическая структура сепсиса.

	Количество, %*							
	Всего	ЗЕ	ВЕ	Ц/ЮА	СА	Океания	Африка	Азия
Грам (+)	46,8	49,0	51,8	38,0	55,1	51,0	50,0	34,1
<i>S. aureus</i>	20,5	19,6	21,6	19,2	26,9	27,5	29,6	16,1
<i>MRSA</i>	10,2	8,7	10,4	11,0	17,5	9,3	20,4	10,0
<i>S. epidermidis</i>	10,8	11,2	12	9,3	12,3	8,3	14,8	9,0
<i>St. pneumoniae</i>	4,1	4,7	4,5	3,3	4,4	2,5	5,6	1,7
<i>VSE</i>	7,1	9,3	9,8	2,4	5,3	4,4	0	3,6
<i>VRE</i>	3,8	4,2	4,5	2,1	4,8	4,9	0	2,1
Другие	6,4	6,9	4,2	4,0	10,5	9,3	7,4	4,2
Грам (-)	62,2	58,7	72,3	70,9	49,9	59,8	57,4	74,3
<i>E. coli</i>	16,0	17,1	14,8	14,3	14,2	13,2	11,1	16,7
<i>Enterobacter</i>	7,0	6,9	8,1	8,6	8,1	3,4	7,4	4,6
<i>Klebsiella spp.</i>	12,7	9,7	21,3	16,1	9	11,8	18,5	20,7
<i>Pseudomonas spp.</i>	19,9	17,1	28,9	26,3	12,9	14,7	14,8	28,7
<i>Acinetobacter spp.</i>	8,8	5,6	17,1	13,8	3,7	4,4	14,8	19,2
Другие	17,0	18,2	15,1	16,8	11,4	20,6	20,4	15,3
<i>БЛРС</i>	1,9	1,8	2,0	2,9	0,2	0	1,9	3,3
Анаэробы	4,5	5,3	3,4	1,4	7,9	3,4	1,9	2,9
Другие бактерии	1,5	1,2	2,0	1,9	0,9	2,0	5,6	2,3
Грибы								
<i>Candida</i>	17	18,5	18,5	12,8	18,2	12,7	11,1	15,7
<i>Aspergillus</i>	1,4	1,6	0,3	0,7	2,6	1,5	0	1
Другие	1	0,8	1,4	1	2,2	1	0	0,8
Простейшие	0,7	0,7	0,6	0,8	0,7	1	0	0,6
Другие организмы	3,9	4,6	2,5	2,1	4,8	3,9	3,7	2,9

Сокращения: ЗЕ – Западная Европа, ВЕ – Восточная Европа, Ц/ЮА – Центральная и Южная Америка, СА – Северная Америка, *MRSA* – метицилин-резистентный *S. aureus*, *VSE* – ванкомицин-чувствительный *Enterococcus*, *VRE* – ванкомицин-резистентный *Enterococcus*, *БЛРС* – β -лактамазы расширенного спектра действия.

* – суммарный процент может быть не равен 100, поскольку некоторые пациенты имели более одного микроорганизма.

Несмотря на то, что грамотрицательные патогены обнаруживались несколько чаще, чем грамположительные, в последнее время отмечается тенденция к увеличению доли последних, что может объясняться ростом инвазивных процедур [33].

Этиологическая структура грамотрицательных возбудителей также претерпела ряд изменений. В связи с развитием современной медицины, увеличением доли возрастных пациентов и пациентов в критическом состоянии, неадекватной антибактериальной терапией мульти- и панрезистентные грамотрицательные микроорганизмы всё чаще выступают в роли возбудителей нозокомиального сепсиса. Представители

грамотрицательной флоры относительно одинаковы во всём мире и в литературе обозначаются по первым буквам аббревиатуры «**ESKAPE**» – *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp* (от англ. “escape” – «ускользнуть», «избегать», «спасаться», поскольку они эффективно «избегают» воздействия антибиотиков) [34].

4. Диагностика.

После пересмотра определения сепсиса центральное звено в патогенезе заняла органная дисфункция. В связи с этим на современном этапе развития медицины диагностика сепсиса основывается на определении именно ОД, а не выявлении возбудителей в биологических средах организма. Всегда необходимо принимать во внимание, что ОД может быть скрытой, поэтому подозревать её необходимо у всех пациентов с инфекцией. С другой стороны, любая ОД должна вызывать подозрение в отношении наличия инфекционного процесса.

Для быстрого выявления пациентов с подозрением на сепсис **вне условий ОРИТ** рекомендуется использование шкалы **qSOFA**, которая основывается на выявлении простых и доступных клинических характеристик, которые любой доктор может определить прикроватно: ЧД, САД и нарушение сознания (табл. 6, 7) [9, 35].

Таблица 6. Шкала qSOFA для быстрой диагностики пациентов с подозрением на сепсис.

Шкала qSOFA
Частота дыхания > 22 в минуту
Систолическое артериальное давление \leq 100 мм рт. ст.
Нарушение сознания (\leq 13 баллов по шкале ком Глазго* (ШКГ))

* – прогностическая значимость шкалы qSOFA статистически значимо не изменялась при трактовке «изменение ментального статуса» – \leq 13 баллов ШКГ или < 15 баллов

Таблица 7. Шкала ком Глазго.

Показатель	Оценка (баллы)
Открытие глаз (E, Eye response)	
произвольное	4
на звук (реакция на вербальный стимул)	3
реакция на болевое раздражение	2
отсутствует	1
Лучший словесный ответ (V, Verbal response)	
адекватный: ориентирован, быстрый и правильный ответ на заданный вопрос	5
дезориентирован, спутанная речь	4
отдельные слова, «словесная крошка», ответ по смыслу не соответствует вопросу	3
отдельные нечленораздельные звуки в ответ на заданный вопрос	2
отсутствует	1
Лучший двигательный ответ (M, Motor response)	
выполняет инструкции по команде	6
локализует боль, целенаправленное движение в ответ на болевое раздражение (отталкивание)	5
отдёргивает конечность в ответ на болевое раздражение	4
патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение	3
патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение	2
отсутствует	1
<p>Результаты:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15 баллов – ясное сознание; • 14-13 баллов – умеренное оглушение; • 12-11 баллов – глубокое оглушение; • 10-8 баллов – сопор; • 7-6 баллов – умеренная кома; • 5-4 баллов – глубокая кома; • 3 балла – запредельная кома. 	

Важно отметить: qSOFA не является определяющим критерием в диагнозе сепсиса, а говорит лишь о высокой степени неблагоприятного клинического исхода. Так, уровень в 2-3 балла по qSOFA повышает риск смерти в 3-14 раз [36]. Шкала является надёжным и универсальным инструментом в **предварительной диагностике**, позволяет врачам различных специальностей говорить на одном языке и ставить вопрос о госпитализации в ОРИТ, что является важным пунктом в выборе тактики лечения пациента. В исследовании 2018 года, включившем 812 пациентов,

было показано, что частота встречаемости сепсиса достоверно увеличивалась при ≥ 1 балла по qSOFA почти вдвое (табл. 8) [37].

Таблица 8. Частота встречаемости сепсиса в зависимости от количества баллов по шкале qSOFA, n = 812.

Баллы по шкале qSOFA	Количество пациентов, n (%)	Пациенты с сепсисом, n (%)
0	276 (34,0)	71 (25,7)
1	235 (28,9)	108 (46,2)
2	223 (27,5)	138 (62,7)
3	78 (9,6)	53 (67,9)

Для первичной диагностики сепсиса рекомендовано наличие ≥ 2 компонентов qSOFA, что является достоверным предиктором вероятности летального исхода по сравнению с другими шкалами оценки степени тяжести (SIRS, SOFA, LODS (логистическая модель оценки дисфункции органов, от англ. “Logistic Organ Dysfunction Score”)) у пациентов **вне ОПИТ**. Так, в исследовании Maitra S. et al. объединённая чувствительность и специфичность для qSOFA ≥ 2 баллов в прогнозировании летального исхода у пациентов в ОПИТ и вне ОПИТ составила 56 и 78 % соответственно [38]. В метаанализе Song J. U. et al. у пациентов **вне ОПИТ** сравнивалась прогностическая значимость qSOFA и SIRS. Для шкалы qSOFA и SIRS в прогнозе смерти объединённая чувствительность составила 51 и 86 %, специфичность – 83 и 29 % соответственно [39]. Таким образом, qSOFA, имея меньшую чувствительность определения сепсиса по сравнению с SIRS, имеет большую специфичность у пациентов **вне ОПИТ** (табл. 9) [36].

Таблица 9. ROC-анализ объединённых кривых чувствительности и специфичности различных шкал оценки степени тяжести у пациентов в ОПИТ (a, n = 7932) и вне ОПИТ (b, n = 66522).

a					b				
SIRS	0,64 (0,62-0,66)				SIRS	0,76 (0,75-0,77)			
SOFA	< 0,001	0,74 (0,73-0,76)			SOFA	< 0,001	0,79 (0,78-0,80)		
LODS	< 0,001	0,20	0,75 (0,73-0,76)		LODS	< 0,001	< 0,001	0,81 (0,80-0,82)	
qSOFA	0,01	< 0,001	< 0,001	0,66 (0,64-0,68)	qSOFA	< 0,001	< 0,001	0,72	0,81 (0,80-0,82)

Как видно из таблицы 9, qSOFA имеет высокую прогностическую значимость у пациентов вне ОРИТ (81 %), значительно снижаясь у пациентов в ОРИТ (66 %). С целью нивелирования вышеуказанных недостатков qSOFA, у пациентов в ОРИТ рекомендована оценка степени ОД при помощи шкалы SOFA (табл. 10) [9].

Таблица 10. Шкала органной дисфункции SOFA.

Система	Баллы				
	0	1	2	3	4
Дыхательная система					
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	> 400	< 400	< 300	< 200 с респираторной поддержкой	< 100 с респираторной поддержкой
Коагуляция					
Тромбоциты, тыс/мкл	> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Печень					
Общий билирубин, мкмоль/л	20	20-32	33-101	102-204	> 204
Сердечно-сосудистая система					
Гемодинамика • АД, мм рт. ст. • кардиотоники, мкг/кг/мин	САД > 70	САД < 70	Допамин < 5 или добутамин в любой дозе	Допамин 5,1-15, адреналин < 0,1 или норадреналин < 0,1	Допамин > 15 или адреналин > 0,1 или норадреналин > 0,1
ЦНС					
Шкала ком Глазго, баллов	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Почки					
Креатинин, мкмоль/л	110	110-170	171-299	300-440	> 440
Диурез (мл/сутки)				< 500	< 200

Таким образом, *сепсис* – это предполагаемая или доказанная инфекция и органная дисфункция (острое повышение количества баллов ≥ 2 по шкале SOFA по сравнению с исходным состоянием больного). Предполагается, что у пациентов, не имевших ОД до момента осмотра, оценка по SOFA была 0 баллов (базовое значение) [40]. Обоснование выбора точки отсечения в 2 балла заключается в том, что летальность при SOFA ≥ 2 в 2-29 раз выше, чем при 1 балле.

Как указывалось выше, критерии qSOFA и SOFA являются хорошими предикторами неблагоприятного клинического исхода и помогают в выборе тактики ведения пациента (рис. 2) [41].

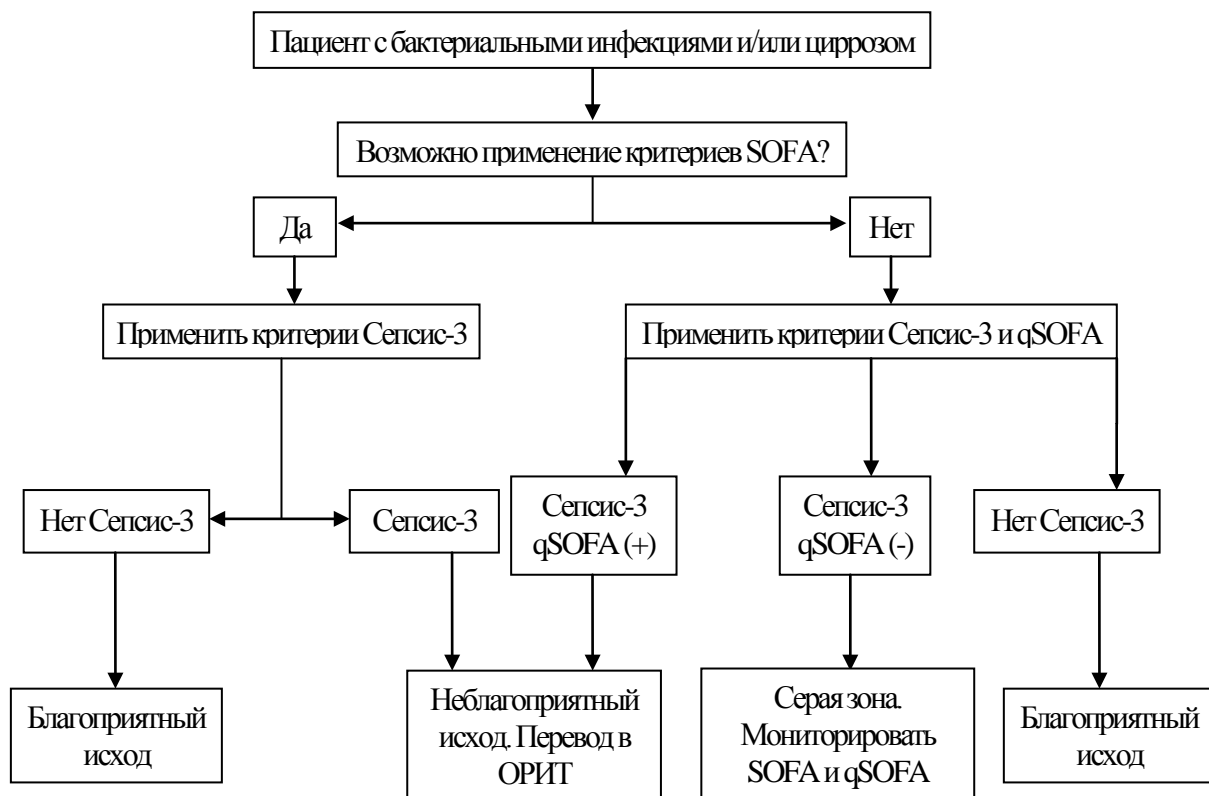


Рисунок 2. Алгоритм применения критериев SOFA и qSOFA в выборе тактики ведения пациента.

В общем виде, основываясь на определениях 2015 года, алгоритм клинической диагностики сепсиса/септического шока выглядит следующим (рис. 3) [9]:

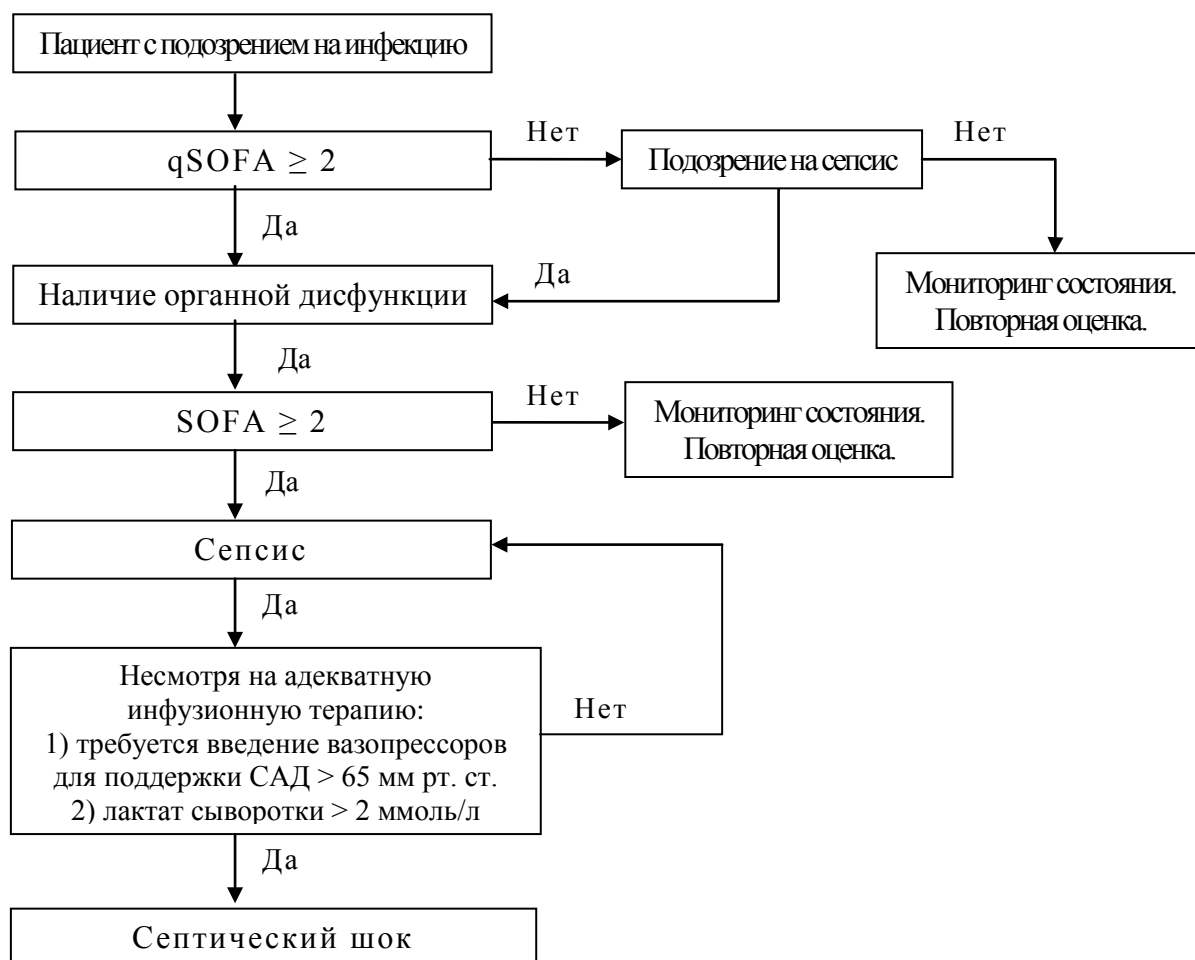


Рисунок 3. Алгоритм диагностики сепсиса и септического шока согласно критериям консенсуса SCCM/ESICM.

Безусловно, в ранней диагностике сепсиса ведущее значение имеет клиническая картина и наличие ОД. Шкалы qSOFA и SOFA позволяют выявить степень тяжести ОД и благоприятность прогноза, оставляя задачу окончательного подтверждения или исключения диагноза лабораторным исследованиям.

Сепсис является неотложным жизнеугрожающим состоянием, которое требует экстренного медицинского вмешательства. Допущенная отсрочка начала интенсивной терапии (в частности, антибактериальной) у данной группы пациентов на каждый час увеличивает вероятность летального исхода на 8 % (по некоторым оценкам выше) [42]. Клинические рекомендации по лечению сепсиса уделяют этому всё большее внимание, публикуя подробные алгоритмы действия врачебной бригады в первые 1, 3, 6 часов после первичного выявления диагноза. В связи с этим, лабораторная диагностика сепсиса в последние годы также претерпела качественные изменения. Традиционный **посев крови** на стерильность является специфическим и легкодоступным методом, имеющим ряд серьёзных ограничений, в связи с чем его чувствительность достигает лишь 25-42 %. На результат влияет предшествующая антибактериальная

терапия (АБТ), а отрицательный посев не гарантирует отсутствие бактериемии [43]. Наконец, минимальное время до получения результата составляет 48 часов, что делает практически невозможным применение данного метода в диагностике сепсиса в качестве основного. Тем не менее, лабораторные посе́вы и по сей день абсолютно необходимы для определения этиологии и механизма развития септического состояния, обоснования выбора или смены адекватных режимов этиотропной АБТ, оценке её эффективности.

С целью идентификации возбудителя в биологическом субстрате сегодня всё чаще используются **молекулярно-генетические методы исследования**. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) позволяет обнаруживать единичные копии молекул РНК и ДНК патогенных бактерий, вирусов, грибов в различных биологических жидкостях организма в течение 5-6 часов с момента забора материала на исследование. На результат исследования не оказывает влияния проводимая АБТ, что является неоспоримым преимуществом перед бактериологическими посевами крови на стерильность. Использование мультимплексных тест-систем позволяет диагностировать в ходе одной реакции сразу несколько инфекционных агентов, а проведение ПЦР в режиме реального времени делает возможным выявление точного числа копий генетического материала. Молекулярно-генетические методы исследования позволяют идентифицировать уровни экспрессии генов устойчивости к антимикробным препаратам и генетические детерминанты резистентности, выявлять новые приобретённые механизмы устойчивости и проводить молекулярное типирование различных штаммов. Всё большее распространение получают методы ускоренной идентификации патогенов путём прямого белкового профилирования методом MALDI-TOF (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация, от англ. “Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization”) масс-спектрометрии. Данные методы исследования получают всё более глубокое внедрение в практику с каждым годом, однако на данный момент они не получили должного распространения ввиду их достаточно высокой стоимости.

Вышеописанные ограничения требуют поиска **биомаркёров**, которые можно объективно измерить и оценить как показатель нормальных биологических и патологических процессов, или в качестве фармакологического ответа на терапевтическое вмешательство [44]. Основные требования, предъявляемые к исследуемым биомаркёрам, сформулированы в концепции «SMART» (англ. «сообразительный») (табл. 11) [45]:

Таблица 11. Концепция «SMART»

Specific and Sensitive – чувствительность и специфичность
Measurable – возможность измерения
Available and Affordable – доступность
Responsive and Reproductive – воспроизводимость
Timely – своевременность

Цитокиновая теория развития сепсиса спровоцировала лавинообразный поиск специфических и качественных биомаркёров. За последние несколько лет были изучены и описаны около 200 потенциальных биомаркёров сепсиса, позволяющих не только указывать на развитие сепсиса, но и дифференцировать бактериальную, вирусную и грибковую этиологии инфекции, мониторировать эффективность терапии и прогнозировать исход заболевания [46]. Использование галактоманна и β -D-глюкана для оценки широкого спектра грибковых патогенов стало общепринятым [47]. Несмотря на это, в рутинной клинической практике на сегодняшний день применяются лишь немногие из них.

Прокальцитонин. В норме ПКТ образуется в С-клетках щитовидной железы. Тем не менее, точная локализация синтеза ПКТ при сепсисе достоверно неизвестна. Так, повышение уровня ПКТ отмечалось при септических состояниях у пациентов, перенёсших тотальную резекцию щитовидной железы [48]. Считается, что продукция ПКТ во время инфекционных состояний происходит в нейроэндокринных клетках лёгких и кишечника. Его высвобождение опосредствуется провоспалительными цитокинами, в первую очередь, фактором некроза опухоли (ФНО α) и ИЛ-6. Напротив, синтез ПКТ ингибируется цитокинами, характерными для вирусной инфекции, например, интерфероном- γ , что делает ПКТ биомаркёром, специфичным для диагностики бактериальных инфекций, и позволяет дифференцировать их от воспалительных реакций вирусного или иного генеза. Неоспоримым преимуществом применения ПКТ также является его более раннее появление в крови по сравнению с рядом других биомаркёров. При развитии инфекции в течение 2-4 часов уровень ПКТ в крови повышается более чем в 1000 раз с пиком концентрации к 6-8 часам (рис. 4) [49].

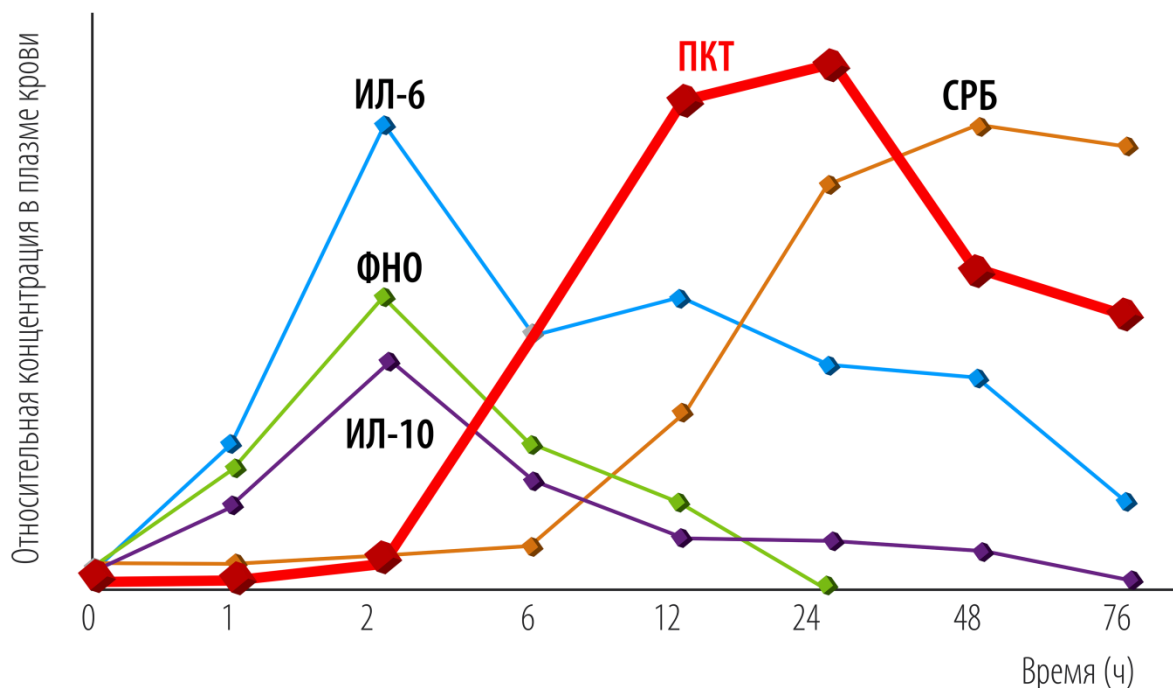


Рисунок 4. Кинетические профили различных биомаркёров бактериальной инфекции.

У пациентов с подозрением на сепсис/септический шок содержание ПКТ обычно составляет более 2 нг/мл, а уровень ПКТ < 0,5 нг/мл указывает на очень низкую вероятность сепсиса (высокая отрицательная прогностическая значимость). Долгие годы использования ПКТ в качестве биомаркёра и накопленный клинический опыт позволили определить точку отсечения в среднем в 1,1 нг/мл (межквартильный размах от 0,5 до 2,0 нг/мл, согласно данным различных исследований) в процессе дифференциальной диагностики сепсиса. При таком уровне ПКТ его чувствительность составляет 97 %, а специфичность 78 % [50]. **Ошибка! Источник ссылки не найден., 51].** Важно отметить, что ПКТ и все другие биомаркёры должны расцениваться только как вспомогательные данные для клинической оценки. Решение о начале, изменении или прекращении АБТ никогда не должно приниматься исключительно на основе изменений любого биомаркёра, включая ПКТ. (рис. 5) [52].

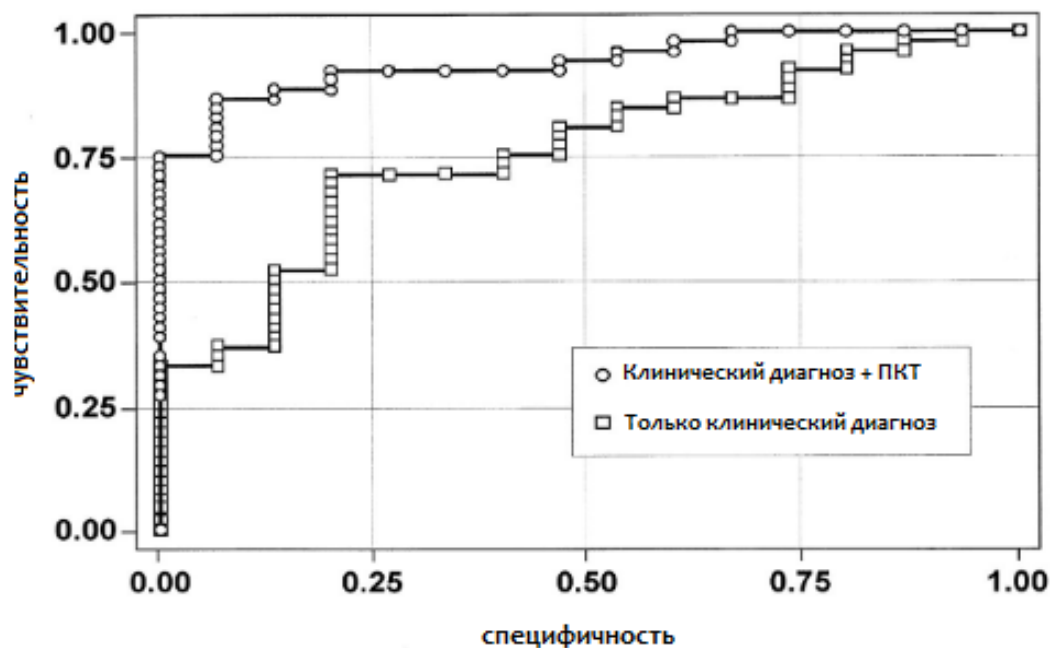


Рисунок 5. Чувствительность и специфичность диагностики сепсиса при применении ПКТ.

В международных рекомендациях «Движения за выживание при сепсисе» (от англ. “Surviving Sepsis Campaign”, SSC) 2016 года ПКТ является единственным биомаркером, рекомендуемым к использованию для оценки продолжительности АБТ у пациентов с сепсисом, а также в качестве предиктора отмены эмпирической АБТ у пациентов, у которых первоначально были симптомы сепсиса, однако в последующем данных за локализованную инфекцию обнаружено не было. Пороговым значением, указывающим на необходимость назначения антибактериальных препаратов (АБП) при наличии клинической симптоматики, служит повышение уровня ПКТ $> 0,25$ нг/мл. При более низких значениях ПКТ, но сохраняющемся подозрении на наличие бактериальной инфекции, рекомендуется повторное определение уровня ПКТ через 6-24 часов. При отсутствии повышения уровня ПКТ в динамике вероятность наличия бактериальной инфекции не превышает 5 %. Рекомендуется динамическое определение уровня ПКТ (1 раз в 2-3 дня) у пациентов, получающих АБТ, для контроля её эффективности и своевременной деэскалации. Снижение уровня ПКТ на 25-35 % в течение 3 дней указывает на эффективность проводимой АБТ. Снижение ПКТ на 80-90 % от максимального уровня, зафиксированного у данного пациента, может служить основанием для отмены АБП. Тем не менее, решение о начале, изменении или прекращении АБТ не может приниматься исключительно на основе изменений в любом биомаркёре, в том числе и ПКТ, а должно иметь комплексный подход (рис. 6) [53].



Рисунок 6. Алгоритм принятия решения о продолжении или прекращении АБТ у пациентов с сепсисом на основании определения ПКТ.

При сравнительном анализе стандартного алгоритма назначения АБТ пациентам с сепсисом и алгоритма, основанного на динамическом определении в данной группе ПКТ, было выявлено, что во втором случае продолжительность АБТ уменьшалась в среднем на 3,5 дня; время пребывания в ОРИТ укорачивалось в среднем на 2 дня при отсутствии статистически значимых различий в уровне летальности в этих двух группах [54].

Существуют различные алгоритмы деэскалации АБТ при тяжёлых инфекциях и сепсисе на основании определения уровня ПКТ [55, 56]. Недавнее крупное исследование продемонстрировало уменьшение длительности курса АБТ и доз антимикробных препаратов у пациентов с тяжёлой бактериальной инфекцией [57]. Кроме того, в группе ПКТ отмечалось значительное снижение смертности. Этот результат согласуется с исследованиями, демонстрирующими связь между ранней деэскалацией и выживаемостью в обсервационных исследованиях сепсиса/септического шока [58]. Также ПКТ может быть использован для дифференциации инфекционных и неинфекционных состояний при поступлении [59]. Наиболее убедительные доказательства этого связаны с бактериальной пневмонией по сравнению с неинфекционной патологией лёгких [60], где метаанализ показал, что определение уровня ПКТ может помочь в прогнозировании наличия бактериемии [61].

Определение ПКТ имеет ряд ограничений. Так, его уровень может быть ниже 0,25 нг/мл у пациентов с дыхательной или сердечно-сосудистой недостаточностью, подострым эндокардитом, а также при локализованных инфекциях. Кроме того, ложноотрицательные низкие уровни ПКТ могут наблюдаться в ранние сроки (первые 6 часов) инфекционного процесса. Высокие ложноположительные уровни ПКТ могут наблюдаться у пациентов с острым панкреатитом, инфарктом миокарда, мелкоклеточным раком лёгкого, С-клеточной карциномой щитовидной железы, при инвазивных грибковых инфекциях, у реципиентов после пересадки органов, у новорождённых в первые 48 часов жизни. Уровень ПКТ также может быть повышен в первые 72 часа после травмы, обширного хирургического вмешательства, тяжёлых ожогов, применения лекарственных средств, стимулирующих выделение провоспалительных цитокинов [62]. В случае установления как ложноотрицательных, так и ложноположительных значений ПКТ, рекомендуется повторное определение этих показателей через 6-24 часов для исключения диагноза сепсис. При отсутствии динамики уровня ПКТ назначение АБТ не показано.

С-реактивный белок. Диагностическая граница СРБ как маркера инфекции (79 мг/л) обладает довольно низкой чувствительностью (71,8 %) и специфичностью (66,6 %), уступая по этим показателям ПКТ. В связи с тем, что СРБ может повышаться при любом состоянии, сопровождающемся воспалительной реакцией, он не совсем пригоден для

диагностики инфекционного процесса. Тем не менее, СРБ продолжает широко применяться для отслеживания эффективности проводимой терапии в динамике, поскольку при эффективной санации инфекционного очага и адекватной АБТ СРБ достоверно снижается. Таким образом, большей диагностической ценностью обладает характер изменений СРБ в динамике, а не его однократное измерение.

Пресепсин (sCD14-ST). Представляет собой продукт расщепления рецептора моноцитов/макрофагов CD14, который образуется под воздействием эндотоксина. Новый биомаркёр, первые серьёзные упоминания о котором стали появляться в 2005 году, показал высокую специфичность в диагностике сепсиса. Несмотря на кажущееся преимущество с точки зрения патофизиологии, в крупных исследованиях этот биомаркёр не показал значительного преимущества над ПКТ. На настоящий момент оправдано его применение у пациентов ожогового профиля в связи с большей прогностической значимостью. Дополнительные исследования в будущем помогут более точно определить диагностические границы пресепсина в клинической практике.

Как указывалось выше, существует огромное количество потенциальных биомаркёров, выявление которых требует времени. Из наиболее перспективных в последние годы рассматриваются CD64, suPAR (soluble urokinase type plasminogen activator receptor), sTREM-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1), микроРНК и ряд других. Подробное их рассмотрение, скорее всего, не имеет смысла, поскольку с накоплением достаточного массива данных существует высокая вероятность того, что взгляды исследователей и клиницистов касательно их применения будут неоднократно пересматриваться.

5. Патогенез.

Продуктами жизнедеятельности микроорганизмов или их разрушения являются патоген-ассоциированные молекулярные образы (PAMPs, от англ. “pathogen-associated molecular patterns”). Обычно их обнаруживают образ-распознающие рецепторы (ORP) – белки, расположенные на мембранах клеток иммунной системы и способные распознавать специфичные молекулярные шаблоны патогенов. Кроме того, ОРР способны обнаруживать молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением (DAMPs, от англ. “danger-associated molecular patterns”), сигнализируя организму хозяина о возможной опасности. Сигналы, поступающие от ОРР, реализуют синтез и выброс цитокинов и последующий иммунный ответ. В настоящее время хорошо изучены DAMPs и PAMPs бактерий, вирусов, грибов (липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий, пептидогликаны грамположительных бактерий, N-формилметионин, липотейхоевые кислоты, липопептиды, флагеллин, маннан и др.).

Среди ОРР особая роль принадлежит Toll-подобным рецепторам (от англ. “Toll-like receptors”, TLR) – специфическому семейству ОРР,

способному распознавать практически все PAMPs. На сегодня идентифицировано 13 типов TLR, для большинства из которых описаны характерные лиганды. Например, ЛПС грамотрицательных бактерий и алармины являются лигандами для TLR4, липотейхоевая кислота, пептидогликан, порины – для TLR2, флагеллин – для TLR5. TLR передают сигнал клеткам иммунной системы через ряд промежуточных внутриклеточных белков, вызывая транскрипцию генов, ответственных за синтез цитокинов. Таким образом, TLR представляют собой связующее звено между обнаружением патогена и развитием воспаления, а также между реакциями врождённого и приобретённого типов иммунитета. Изучение общности иммунного ответа на инвазию инфекционного агента во многом привело к пересмотру определения сепсиса, в котором главную роль играет иммунный ответ организма хозяина («нарушение регуляции ответа макроорганизма на инфекцию»).

В зависимости от количества выделяемых в кровотоки цитокинов и степени иммунной и сосудистой активации вторичные эффекты, наблюдаемые в организме, могут быть различными. Как правило, при развитии тяжёлых инфекций часть провоспалительных цитокинов попадает в кровоток и опосредствует ряд системных эффектов, направленных на локализацию очага и элиминацию возбудителя. При этом появляется характерная симптоматика: лихорадка, изменения в клиническом анализе крови (лейкоцитоз, усиление лейкопоза и сдвиг лейкоцитарной формулы влево, выброс белков острой фазы воспаления), тахикардия, тахипноэ.

При развитии сепсиса происходит генерализованный выброс цитокинов в кровоток, и иммунный ответ характеризуется бесконтрольной и не несущей защитной функции активацией иммунных клеток и высвобождением последними дополнительных порций эндогенных медиаторов. Описанный процесс формирования гиперцитокинемии и недостаточность ограничивающих её повреждающее действие систем являются основой последующих полиорганных нарушений. Данный механизм в литературе получил название **«цитокиновый каскад»** и, по мнению многих авторов, является центральным звеном и порочным кругом в патогенезе развивающегося синдрома полиорганной недостаточности (рис. 7) [63].

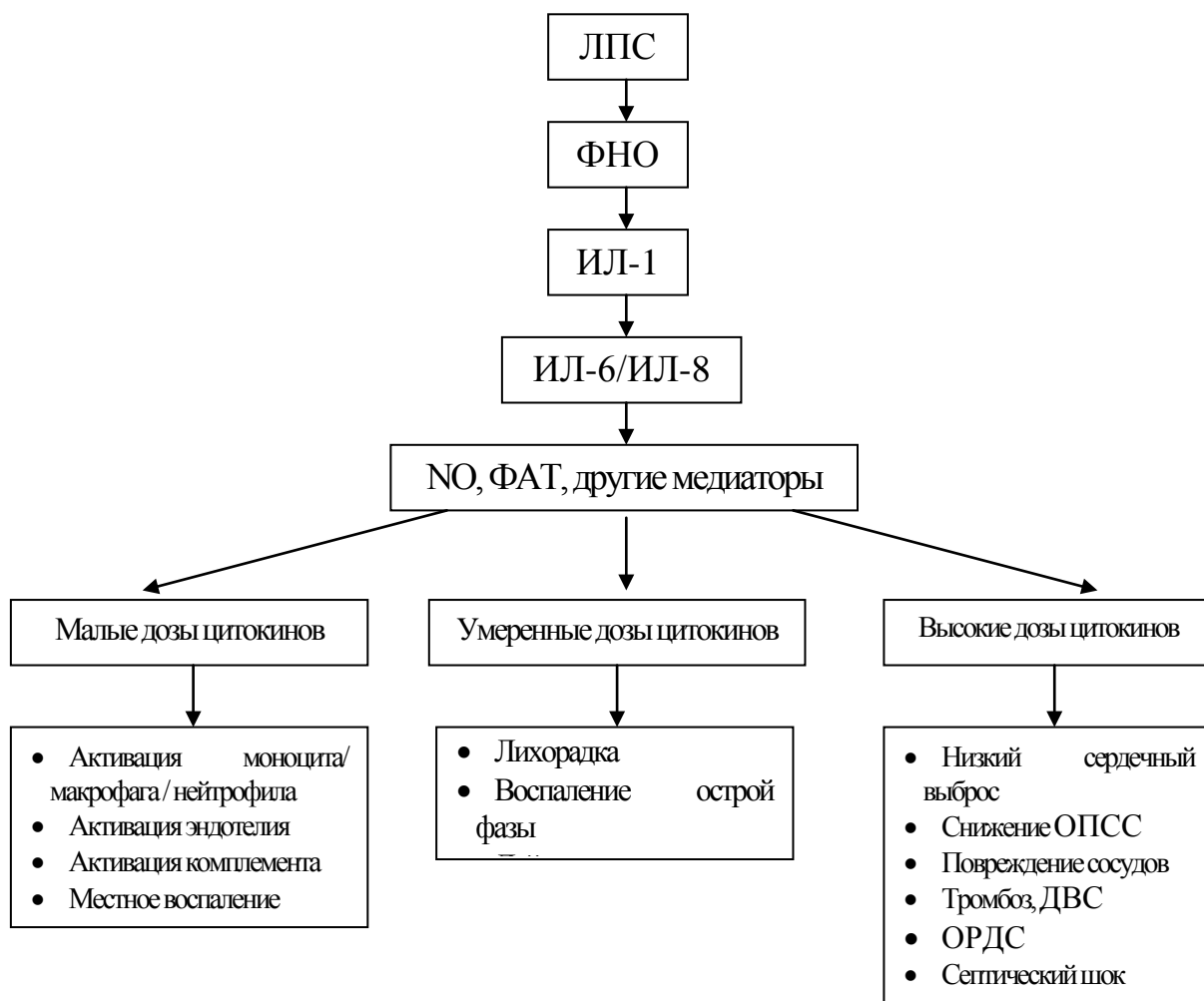


Рисунок 7. Эффекты ЛПС и вторично индуцированных эффекторных молекул.

Основной мишенью цитокинов при сепсисе является эндотелий сосудов. Первичная активация эндотелия опосредствована воздействием бактерий, токсинов, цитокинов (ФНО α , ИЛ-1). Происходит активация индуцибельной NO-синтазы с многократным увеличением продукции NO и локальной вазодилатацией. Эндотелиоциты увеличивают экспрессию адгезинов и интегринов на своей поверхности, что приводит к замедлению движения лейкоцитов в кровотоке и их прилипанию к эндотелию. Описанная компенсаторная реакция направлена на локальное привлечение лейкоцитов и элиминацию возбудителя.

В последующем пристеночно расположенные лейкоциты выделяют биологически активные вещества, которые повреждают эндотелий. Повреждённые эндотелиоциты сокращаются, увеличивая щели между собой, а вазодилататорный эффект NO, с другой стороны, приводит к паралическому расширению сосудов и ещё большему обнажению базальной мембраны. Через образованные между соседними эндотелиоцитами щели происходит трансапиллярная утечка жидкой части крови в интерстиций.

В обычном состоянии эндотелий покрыт гликокаликсом, который представляет собой анионный биополимер [64]. Благодаря своей специфической структуре и отрицательному заряду гликокаликс является своеобразным ситом, обеспечивающим селективную проницаемость для высокомолекулярных компонентов плазмы, в первую очередь, альбумина [65]. Вследствие повреждения его структуры интерстиций функционирует, как губка, и не только накапливает в себе всё большее количество жидкости, но и перестаёт возвращать его обратно в кровеносное русло. Вторым, не менее значимым, фактором развития патологических процессов при повреждении эндотелиоцитов является активация системы коагуляции с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС). Формирующиеся многочисленные микротромбы приводят к закупорке сосудов микроциркуляции (мозг, надпочечники, почки, печень, желудок, кишечник). Клиническими проявлениями эндотелиальной дисфункции или «цитокинового шторма» являются транкапиллярная утечка, снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и АД, компенсаторное увеличение ЧСС, метаболический ацидоз, коагулопатия потребления, лихорадка, диспепсические явления, адинамия, миалгии [31]. Циркуляторная недостаточность, сопровождаемая снижением среднего АД ниже 65 мм рт. ст. (несмотря на адекватно проводимую инфузионную терапию), а также тканевая гипоксия (повышение лактата более 2 ммоль/л) характеризуются как септический шок. Глубокие циркуляторные, клеточные и метаболические нарушения, а также рефрактерная вазоплегия вкупе с ишемическим компонентом ДВС-синдрома обладают взаимоотношающим эффектом и приводят к развитию СПОН.

Патогенез полиорганного повреждения при сепсисе/септическом шоке до конца не изучен. Основные изменения, происходящие в организме, могут быть объяснены следующими механизмами:

Смешанная гипоксия. Активные формы кислорода, протеолитические ферменты и вазоактивные вещества (NO и эндотелиальные факторы роста), повреждение эндотелия и развивающийся в той или иной степени ДВС-синдром приводят к микроциркуляторной недостаточности. Вследствие нарушения перфузии снижаются регуляция доставки кислорода и оксигенация тканей, что способствует прогрессированию полиорганной дисфункции.

Прямая цитотоксичность. ЛПС, ФНО α и NO могут вызывать повреждение функции дыхательной цепи переноса электронов в митохондриях, что ведёт к нарушению энергетического обмена. Такая ситуация сопровождается цитопатической или гистотоксической гипоксией или даже аноксией, неспособностью утилизировать кислород тканями даже при его избытке во вдыхаемом воздухе.

Апоптоз. Апоптоз является основным механизмом, посредством которого уничтожаются дисфункциональные клетки. Провоспалительные цитокины могут как замедлять апоптоз в активированных макрофагах и

нейтрофилах, так и ускорять его в некоторых других типах тканей (например, кишечном эпителии). Таким образом, нарушение апоптотических механизмов играет важную роль в повреждении тканей при сепсисе.

Иммунодепрессия. Взаимодействие провоспалительных и противовоспалительных медиаторов может привести к дисбалансу между ними (концепция двухфазного иммунного ответа). Воспалительная реакция или иммунодефицит могут преобладать или присутствовать одновременно, что коренным образом влияет на клиническое состояние пациента.

Вышеописанные механизмы повреждения и ряд других приводят к дисфункции всех систем органов, основными из которых являются следующие:

Нарушение кровообращения. Вазоактивные медиаторы вызывают устойчивую вазоплегию и повышение проницаемости микрососудов в месте инфекции. Кроме того, вследствие нарушения секреции вазопрессина ещё больше усиливается вазодилатация и нарушается ауторегуляция кровообращения. Повышенная проницаемость эндотелия капилляров приводит к диффузному отёку тканей. Перераспределение объёма внутрисосудистой жидкости, возникающее в результате снижения тонуса артериальных сосудов, уменьшение венозного возврата и депрессия миокарда приводят к стойкой гипотензии.

Септический шок и ССВО характеризуются обратимой депрессией миокарда. Возникают изменения как систолической, так и диастолической функции желудочков, нарушается адренергическая реакция кардиомиоцитов. В начальной фазе септического шока, как правило, сердечный выброс (СВ) увеличивается в целях поддержания АД в условиях системной вазодилатации. Со временем сократительная дисфункция миокарда может стать необратимой и привести к рефрактерности пациента к инфузионной и вазопрессорной терапии.

Нарушение нормального распределения кровотока в органах ведёт к тканевой гипоксии. Эндотелий, будучи подверженным воздействию циркулирующих медиаторов воспаления, является главным органом-мишенью при сепсисе. Остается неясным, являются ли нарушения микроциркуляции причиной или следствием органного повреждения, но в любом случае выраженная микроциркуляторная недостаточность имеет место. Возникает митохондриальная дисфункция, конечным результатом которой является неспособность периферических тканей извлекать кислород из крови. Развивается микроциркуляторный и митохондриальный дистресс-синдром. Наблюдаемый энергетический дисбаланс и неспособность снабжать организм достаточным количеством кислорода приводят к развитию СПОН.

Лёгочная дисфункция. Повреждение эндотелия в лёгочной сосудистой системе приводит к нарушению капиллярного кровотока и повышению проницаемости микрососудов, интерстициальному и

альвеолярному отёкам. Захват нейтрофилов и их выход в альвеоло-капиллярное пространство инициирует и усиливает повреждение альвеоло-капиллярных мембран. Наиболее частым проявлением этих эффектов является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

Дисфункция желудочно-кишечного тракта. Гипоперфузия органов ЖКТ при сепсисе ведёт к нарушению барьерной функции кишечника и транслокации бактерий, эндотоксинов и пищеварительных протеаз в системный кровоток с распространением инфекционного процесса. Также бактерии из верхних отделов ЖКТ могут попадать в лёгкие с развитием аспирационной пневмонии. Наконец, септический шок вследствие гипоперфузии может приводить к развитию паралитической кишечной непроходимости.

Дисфункция печени. Дисфункция печени может способствовать как возникновению, так и прогрессированию сепсиса. Ретикулоэндотелиальная система печени действует как первая линия защиты организма от бактерий и продуктов их жизнедеятельности; дисфункция печени приводит к распространению этих продуктов в системный кровоток. Печёночная недостаточность («шоковая печень») может проявляться повышением уровня ферментов печени и билирубина, нарушениями системы гемостаза и неспособностью выводить токсины, что ведёт к формированию печёночной энцефалопатии.

Почечная дисфункция. Острое повреждение почек (ОПП) часто сопровождает сепсис. Механизм развития ОПП является сложным, но, вероятно, включает снижение эффективного внутрисосудистого объёма в результате системной гипотензии, интратренальную вазоконстрикцию, выделение цитокинов и активацию нейтрофилов эндотоксинами и другими пептидами, которые способствуют повреждению почек.

Дисфункция центральной нервной системы. Вовлечение ЦНС проявляется энцефалопатией и периферической невропатией. Патогенез плохо определён, но, вероятно, связан с системной гипотензией, которая ведёт к гипоперфузии мозга [66].

В упрощённом виде патогенез сепсиса/септического шока выглядит так (рис. 8):



Рисунок 8. Схематическое представление о патогенезе сепсиса.

Патофизиологические концепции сепсиса. Патогенез сепсиса является результатом особого взаимодействия микро- и макроорганизма. Иммунный ответ определяется локализацией очага инфекции, тяжестью и характером сопутствующей патологии, нутритивным статусом, микробной нагрузкой, вирулентностью возбудителя, генетической детерминированностью хозяина и другими факторами. Ещё в 1996 году было отмечено, что взаимодействие инфекционного агента и организма хозяина гораздо более сложно, чем представлялось ранее, и характеризуется многогранностью ответа на микробную инвазию, подразумевающую не только провоспалительный, но и противовоспалительный ответ. Так, наряду с SIRS был выделен **CARS** – синдром компенсаторной противовоспалительной реакции – иммунологический феномен системной деактивации иммунной системы при сепсисе. Синдром проявляется увеличением высвобождения противовоспалительных цитокинов и снижением продукции

провоспалительных, подавлением активности моноцитов, анергией Т-лимфоцитов и уменьшением количества других клеток иммунитета путём апоптоза. Как антагонист SIRS, CARS не должен рассматриваться в качестве противовоспалительной терапии или полезного защитного механизма. Напротив, превалирование CARS над SIRS имеет больший повреждающий эффект из-за высокой восприимчивости пациента к внутрибольничным инфекциям на фоне развивающейся иммуносупрессии.

Однако такое понимание природы сепсиса в настоящий момент подвергается сомнению. Установлено, что для сепсиса характерна ранняя активизация как воспалительного, так и противовоспалительного ответов на фоне глубоких изменений неиммунологических систем гомеостаза. Последующее изучение цитокинового ответа при SIRS и CARS привело к пониманию того, что превалирующим является **MARS** – синдром смешанной антагонистической реакции, характеризующийся одновременным выбросом медиаторов обоих типов. MARS представляет собой более позднюю концепцию и используется для определения временного гомеостаза при переходе от SIRS к CARS или одновременного существования подавляющего воспаления и подавления врождённого и адаптивного иммунитета (рис. 9). Изменяющиеся представления о SIRS и CARS и появление MARS получили дальнейшее развитие с внедрением в клиническую практику генетических исследований, что привело к мысли о том, что одной из основных причин развития СПОН может являться гиперэкспрессия генов и повышенная продукция медиаторов иммунного ответа. Как показали недавние исследования, во время так называемого «генного шторма», который возникает сразу после начала сепсиса, индуцируется большое количество генов, которые в конечном итоге ответственны за выработку множества медиаторов воспалительного ответа и экспрессию рецепторов, участвующих в распознавании PAMPs [67]. Параллельно снижается экспрессия генов, ответственных за представление антигенов системе иммунитета, пролиферацию лимфоцитов и апоптоз. Изменения в экспрессии генов, обнаруженные на ранней стадии сепсиса, предшествуют появлению более поздних осложнений с типичной клинической картиной [68]. В частности, известен и широко обсуждается феномен реактивации латентных вирусов (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр) у пациентов в критическом состоянии, находящихся в состоянии иммуносупрессии [69]. В свою очередь, клинический исход состояния пациента зависит от превалирования характера того или иного иммунного ответа (рис. 9).

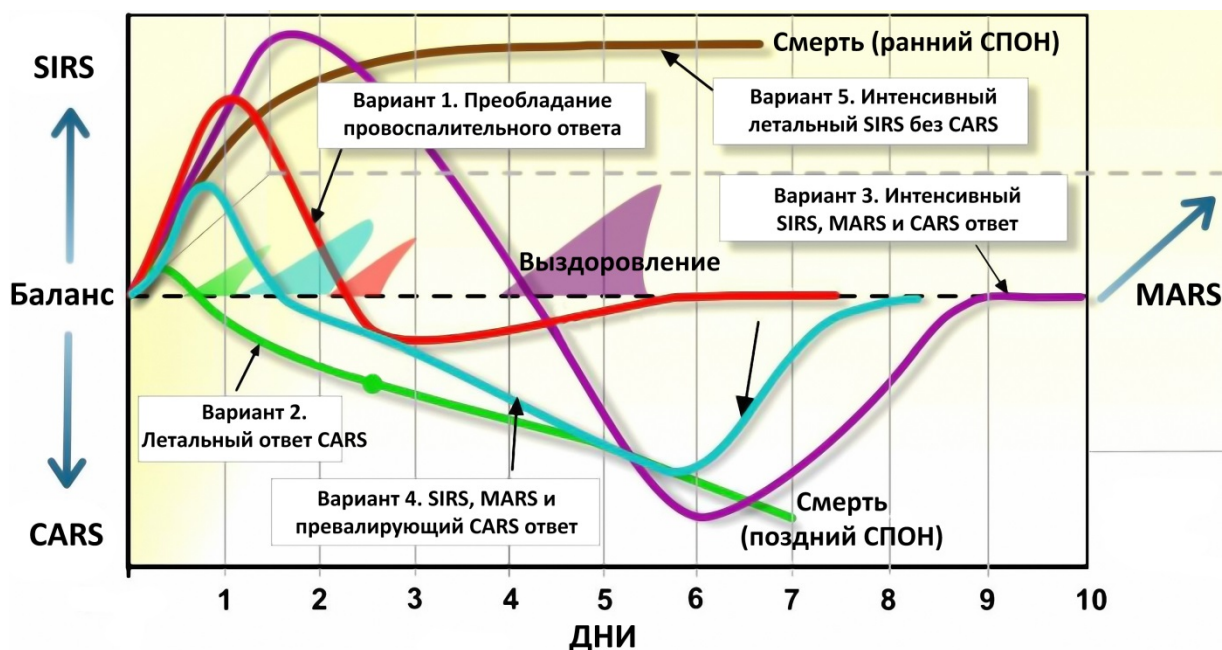


Рисунок 9. Концепция “SIRS + MARS + CARS” (по R. A. Benacka, 2016).

Очевидно, что потенциал воспалительного ответа широко варьирует от пациента к пациенту, поэтому клиницист в оценке состояния сталкивается со сложной ситуацией. Подавляющее большинство пациентов проявляет адекватный иммунный ответ (рис. 10А), однако встречаются и другие варианты развития событий. В ряде случаев может отмечаться гиперреактивный ответ (например, в случае синдрома Уотерхауса-Фридериксена) (рис. 10Б) или, наоборот, ареактивный вариант при иммуносупрессивном состоянии (например, пациенты трансплантологических отделений) (рис. 10В). Пациенты с невыявленным источником инфекции могут демонстрировать волнообразный иммунный ответ с прогрессирующей иммуносупрессией (рис. 10Г) [70].

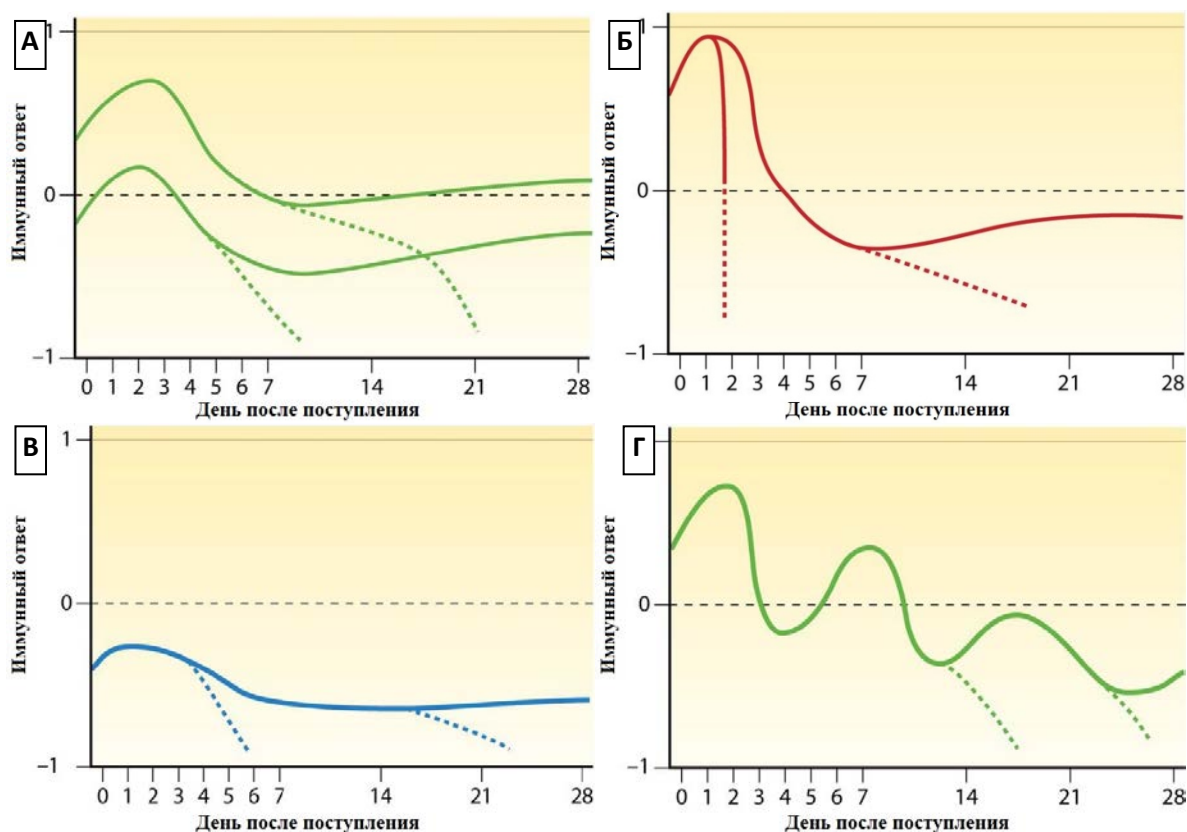


Рисунок 10. Варианты иммунного ответа пациентов. 10А – пациент молодого или пожилого возраста, адекватная воспалительная реакция. 10Б – пациент с тяжёлым течением (гипервоспалительная реакция при менингококцемии). 10В – воспаление на фоне подавления иммунного ответа после трансплантации (на фоне иммуносупрессии). 10Г – волнообразная кривая при смене про- и противовоспалительных процессов на фоне недренированных очагов инфекции. Пунктирные линии – динамика при летальных исходах.

Правильная оценка характера иммунного ответа и адекватности воспалительной реакции при исследовании разных пациентов в одинаковые сроки невозможна, так как все исследуемые параметры, отражающие активность воспалительного процесса, в сопоставимые сроки могут быть одинаковыми (рис. 11) [70]. В связи с этим, лишь динамическое исследование может дать ответ о тяжести и прогнозе септического процесса.

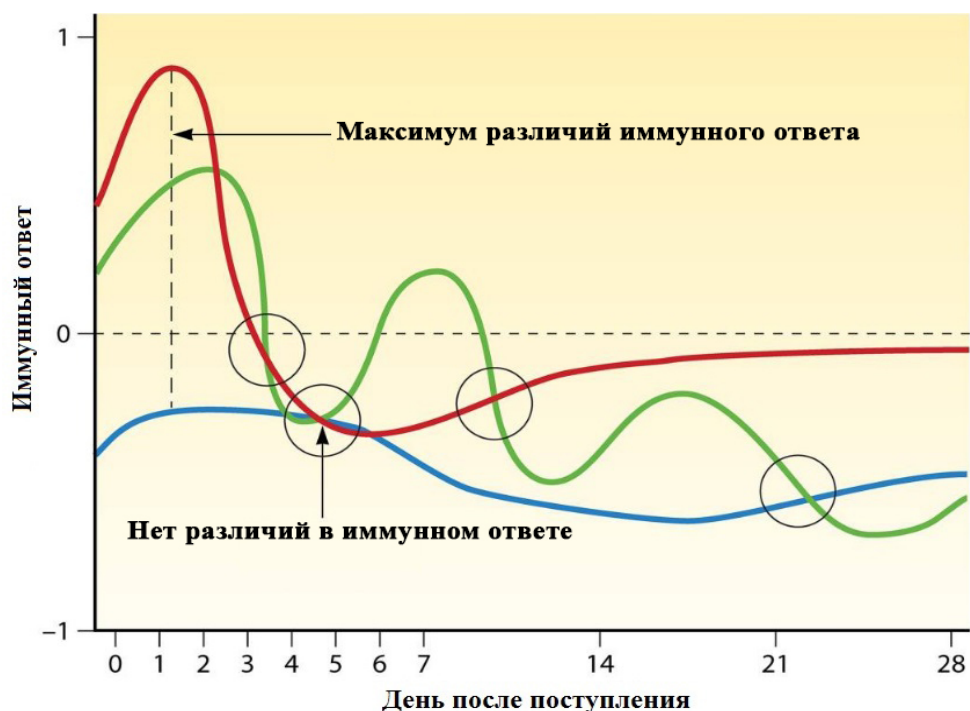


Рисунок 11. Варианты иммунного ответа пациентов при сепсисе.

6. Клиническая картина.

Как указывалось выше, сепсис в той или иной степени повреждает все системы органов, наиболее значимыми нарушениями являются следующие:

- сердечно-сосудистая система (гемодинамические нарушения от незначительных до септического шока);
- система дыхания (острый респираторный дистресс-синдром);
- почки (острое повреждение почек);
- печень (повреждение печени, ассоциированное с сепсисом);
- ЖКТ (стрессовые язвы и нарушение барьерной функции кишечной стенки с транслокацией кишечной микрофлоры);
- ЦНС (энцефалопатия, ассоциированная с сепсисом).

6.1. Гемодинамические нарушения.

В развитии гемодинамических нарушений при сепсисе имеют значение три основных фактора: снижение ОПСС, прогрессирующая миокардиальная дисфункция и уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК) вследствие повышения сосудистой проницаемости и последующей капиллярной утечки жидкой части крови. Патологические сдвиги опосредствованы массивным выбросом эндогенных медиаторов: ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6 и, в первую очередь, NO. Комбинация ЛПС и ряда цитокинов активирует работу индуцируемой NO-синтазы, вследствие чего уровень NO в крови растёт, вызывая стойкую вазодилатацию и падение ОПСС, что со временем может привести к септическому шоку.

При сепсисе из-за развития системного гиперметаболического ответа, необходимого для обеспечения воспалительной реакции и репарации, тканевая потребность в кислороде находится на высоком уровне [71]. Нарастающая тканевая гипоксия требует повышения доставки кислорода, что достигается путём увеличения минутного объёма кровообращения (увеличение ЧСС, ударного объёма (УО) сердца), тахипноэ, снижением ОПСС (с целью снижения постнагрузки). Компенсаторные механизмы увеличения доставки кислорода приводят к развитию гипердинамического гемодинамического ответа, при котором доставка O_2 к тканям оптимальна.

Ранняя фаза септического шока (прешок, компенсированный шок, «тёплый шок») сопровождается признаками тяжёлого инфекционного процесса, свойственного определённой нозологической форме заболевания. Клинические проявления зачастую неспецифичны и включают, как правило, интоксикационный синдром (потливость, озноб, лихорадка, миалгии, головная боль), одышку, тошноту и рвоту, диарею. В трети случаев могут регистрироваться нарушения сознания, что является прогностически неблагоприятным признаком. Важными клиническими проявлениями являются специфические локальные симптомы, позволяющие заподозрить локализацию инфекционного очага (кашель, дизурия, менингеальные знаки). Проявления сосудистой недостаточности характеризуются гипердинамическим гемодинамическим профилем, который сопровождается повышением СВ и снижением ОПСС. Поддержанию увеличенного СВ в этой ситуации способствуют сниженный уровень постнагрузки и эндогенная гиперкатехоламинемия. Под действием компенсаторно выбрасываемых в кровоток катехоламинов в тканях, богатых α -адренорецепторами, – мышцах, коже, органах ЖКТ, почках происходит спазм прекапилляров с открытием артерио-венозных шунтов и централизацией кровообращения. В ЦНС, сердце, лёгких, печени, где преобладают β -адренорецепторы, напротив, сосуды расширяются, увеличивается ЧСС. Гипоперфузия почек активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему с образованием мощного вазоконстриктора – ангиотензина II.

Клинически описанной ситуации соответствует фаза «тёплого шока» – сухой, гиперемированный, тёплый кожный покров (дилатация периферических сосудов) и умеренные проявления ОД. Характерна компенсаторная тахикардия при удовлетворительном или несколько сниженном наполнении пульса. САД может оставаться в пределах нормы, чаще незначительно снижено, диастолическое – несколько повышено. Появляется характерный и постоянный признак – снижение диуреза (менее 25 мл/ч или 0,35 мл/кг/ч для взрослого человека) [72].

Гемодинамические профили при септическом шоке изменчивы. Если в начальной стадии отмечают уменьшение ОПСС и повышение СВ, то со временем прогрессирование повышения проницаемости капилляров и микроциркуляторных нарушений на фоне миокардиальной дисфункции

приводят к снижению СВ с формированием картины «холодного шока» и СПОН, то есть развитию гиподинамического гемодинамического варианта септического шока.

В фазе выраженного шока (субкомпенсированный шок, «холодный шок») появляются отчётливые признаки системной гипотензии и ОД. Увеличивается время наполнения капилляров до ≥ 2 секунд (нарушение тканевой перфузии), кожный покров становится бледным, влажным, холодным. Лихорадка может сменяться гипотермией в связи с развивающейся централизацией кровообращения. Появляются стойкие нарушения сознания, развивается метаболический ацидоз (повышение лактата, дефицит оснований при анализе кислотно-основного состояния (КОС)). Нарастает гипоксия (индекс оксигенации $PaO_2/FiO_2 < 300$ ($N = 500$), тахипноэ ≥ 30 в минуту, могут выслушиваться рассеянные влажные хрипы, что является симптомами развивающегося ОРДС). Появляются признаки ОПП: олигоанурия (диурез $< 0,5$ мл/кг при адекватной волеической нагрузке, повышение креатинина $\geq 1,5$ раза от базовых значений). Может отмечаться снижение количества тромбоцитов ($< 100 \cdot 10^9/\text{л}$), сопровождаемое кровотечениями. В биохимическом анализе крови отмечаются гипербилирубинемия (билирубин > 70 мкмоль/л), нарушения гликемического профиля (в сторону гипер- или гипогликемии у пациентов, не страдающих сахарным диабетом). ЖКТ особенно уязвим к ишемии из-за изменений в кровоснабжении слизистой оболочки. Ввиду централизации кровообращения происходит генерализованная констрикция кровеносных сосудов, питающих ЖКТ, тем самым значительно снижается перфузия слизистой оболочки. У пациентов пропадает аппетит, появляется тошнота и рвота. Вследствие снижения перфузии слизистой ЖКТ при шоке могут возникать кишечная непроходимость или желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК). Кровотечение обычно начинается в течение 2-10 дней после первоначального повреждения и часто начинается внезапно. Снижение перфузии ЖКТ также ведёт ко вторичному проникновению кишечных бактерий в кровоток, тем самым утяжеляя течение патологического процесса и способствуя дальнейшему прогрессированию сепсиса и септического шока.

У пациентов в поздней фазе шока характерно выраженное расстройство сознания. Кожный покров на ощупь холодный, цианотичный, землистого оттенка. Вазоконстрикция периферических сосудов проявляется стойкой гипотермией ниже 36°C . Чётко определяется симптом «белого пятна» (наполнение капилляров > 2 секунд). Пульс нитевидный, определяется с трудом. САД ниже 50 мм рт. ст. Выражена одышка, развивается анурия. Наблюдаются повторные кровотечения. Развивающиеся процессы приводят к **необратимому**, или **декомпенсированному**, шоку. На первый план выходит **синдром полиорганной недостаточности** [72, 73]. СПОН представляет собой

тяжёлую неспецифическую стресс-реакцию организма, совокупность недостаточности нескольких систем органов (как правило, двух и более), функционирование которых невозможно без медицинского вмешательства. Как следует из названия, СПОН обычно затрагивает несколько систем органов, включая почки, лёгкие, печень, мозг и сердце. СПОН является очень опасным для жизни осложнением септического шока. Смертность на его фоне варьирует от 30 % до 100 % в зависимости от количества вовлечённых органов и пропорционально возрастает с их увеличением. Структурно-функциональная недостаточность 1-2 органов встречается в 9-12 % случаев, тогда как у большинства (89 %) пациентов развивается дисфункция 3 или более органов [74]. Высокая смертность связана с недостаточностью перфузии мозга, печени, почек и лёгких. Патогенез СПОН до конца не изучен, длительность фаз септического шока значительно варьирует и зависит от особенностей взаимодействия «микроорганизм-макроорганизм», исходного статуса пациента и не имеет чётких временных границ. В связи с этим лечение в настоящее время, в основном, синдромальное, а терапия сосредоточена на поддержке повреждённых систем органов.

6.2. Острый респираторный дистресс-синдром.

ОРДС – потенциально смертельное тяжёлое паренхиматозное рестриктивное поражение лёгких. ОРДС вызывает выраженную гипоксемию в ответ на лёгочное или внелёгочное инфекционное или неинфекционное повреждение.

Точная причина ОРДС неизвестна. Под воздействием повреждающего фактора и развитием ССВО происходит активация медиаторов воспаления и других биологически активных веществ (брадикинин, тромбоксан, гистамин). Предполагается, что нейтрофилы играют ключевую роль в повреждении альвеол. Считается, что под влиянием провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1 и ФНО α), секретируемых макрофагами, нейтрофилы секвестрируются в микрососуды лёгкого, располагаются пристеночно и выходят в альвеолярное пространство, где в последующем активируются. Активированные нейтрофилы продуцируют множество факторов (лейкотриены, оксиданты, протеазы и факторы активации тромбоцитов (ФАТ)), которые способствуют местному повреждению ткани, инактивации сурфактанта, накоплению отёчной жидкости в просвете альвеол. Увеличение проницаемости альвеоло-капиллярной мембраны со стороны эндотелия также облегчает поступление в альвеолы жидкой части крови и молекул альбумина. Развивается некардиогенный интерстициальный отёк лёгких. Вследствие нарастания сопротивления в малом круге кровообращения происходит повышение гидростатического давления в системе лёгочной артерии, резкое увеличение кровенаполнения лёгких, что ведёт к нарастанию отёка лёгочной ткани и затоплению альвеол.

Утечка жидкости ведёт к развитию ателектазов, ухудшению газообмена и делает лёгкие более жёсткими и менее податливыми к раздуванию. Расправление лёгких в процессе дыхания становится более энергозатратным, увеличивается цена дыхания, на работу дыхательной мускулатуры тратится до 40 % поступающего в организм кислорода (в норме около 5 %). Нарушение продукции сурфактанта способствует дальнейшему коллабированию альвеол и нарушению газообмена. С течением времени поражённые бронхиолы и альвеолы всё труднее расправляются во время вдоха, а затем и вовсе остаются заблокированными в течение не только вдоха, но и выдоха. Наступает ателектазирование значительных участков лёгких. Происходит существенное нарушение вентиляционно-перфузионных отношений из-за выключения поражённых участков лёгких из процесса газообмена. Венозная кровь оксигенируется плохо и шунтируется в большой круг кровообращения, приводя к системной артериальной гипоксемии [75].

ОРДС характеризуется выраженной инспираторной одышкой, которая обычно возникает спустя 12-48 часов после воздействия повреждающего фактора. Увеличивается амплитуда и частота дыхания. Анализ артериальной крови показывает наличие гипоксемии, резистентной к даче дополнительного кислорода. Гипоксемия возникает вследствие шунтирования крови, нарушения вентиляционно-перфузионных отношений различных участков лёгких и значительно уменьшенной диффузии газов крови через утолщённые альвеоло-капиллярные мембраны.

Характерные особенности:

- увеличение проницаемости лёгочных капилляров для воды и белка;
- образование некардиогенных инфильтратов в корнях лёгких с обеих сторон;
- повышение сопротивления лёгочных капилляров;
- снижение податливости лёгочной ткани;
- снижение функционального остаточного объёма лёгких;
- фазность течения: фаза экссудации (первые несколько суток), фаза пролиферации, фаза фиброза (развивается не у всех пациентов).

В настоящее время в качестве диагностических критериев используют Берлинские критерии ОРДС (2012 г.) (табл. 12) [76].

Таблица 12. Берлинские критерии ОРДС.

Временной интервал	Острое поражение или ухудшение имеющегося поражения лёгких в течение недели с момента воздействия известного фактора.
Визуализация грудной клетки	Билатеральные инфильтраты, не вызванные выпотом, ателектазами долей или легкого, лимфоузлами.
Источник отёка	Дыхательная недостаточность полностью не объясняется сердечной недостаточностью или избытком жидкости; требуется дополнительное исследование для исключения гидростатического отека, если нет факторов риска ОРДС (например, методами эхокардиографии, PiCCO)
Оксигенация	3 степени тяжести в зависимости от выраженности гипоксемии: Минимальная: $PaO_2/FiO_2 = 200-300$ при $PEEP/CPAP \geq 5$ см водн. ст. Умеренная: $PaO_2/FiO_2 = 100-200$ при $PEEP/CPAP \geq 5$ см водн. ст. Тяжёлая: $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ при $PEEP/CPAP \geq 5$ см водн. ст.

Ключевым моментом в интенсивной терапии ОРДС является адекватная респираторная поддержка пациентов, что в абсолютном большинстве случаев подразумевает своевременный перевод на ИВЛ. В связи с тем, что патологический процесс в лёгких при ОРДС неоднороден и представляет собой чередование коллабированных и хорошо растяжимых участков лёгочной ткани, основными задачами, которые ставит перед собой ИВЛ, являются:

- предупреждение баротравмы функционирующих альвеол;
- открытие потенциально вентилируемых респионов;
- профилактика коллабирования функционирующих, но подверженных коллапсу альвеол.

Запаздывание с началом аппаратной респираторной поддержки неизбежно приведёт к усугублению гипоксии и её отягощающему влиянию на развитие СПОН [75].

6.3. Острое повреждение почек.

Острая почечная недостаточность (ОПН) – острое нарушение фильтрационной, экскреторной и секреторной функций обеих почек или единственной почки вследствие воздействия на почечную паренхиму различных патогенных экзогенных и эндогенных факторов, что приводит к олигоанурии, гиперазотемии, нарушению водно-электролитного обмена и кислотно-щелочного равновесия. В связи с широким определением синдрома острых нарушений функции почек для характеристики всего

спектра синдрома – от минимальных изменений маркёров функции почек до потребности в заместительной почечной терапии (ЗПТ) группой экспертов Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) в 2004 году был предложен термин «острое повреждение/нарушение функции почек», а также критерии утраты почечной функции RIFLE (от англ. Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal failure – Риск, Повреждение, Недостаточность, Утрата, Конечная стадия почечной недостаточности), выходящие за пределы ОПН (табл. 13) [77].

Таблица 13. Критерии нарушения почечной функции RIFLE.

Степень нарушения функции почек	Критерий СКФ	Критерий темпа диуреза
1 – Риск (Risk)	Повышение концентрации креатинина в 1,5 раза; <i>или</i> снижение СКФ > 25 %	Диурез < 0,5 мл/кг/ч в течение 6 часов
2 – Повреждение (Injury)	Повышение концентрации креатинина в 2 раза; <i>или</i> снижение СКФ > 50 %	Диурез < 0,5 мл/кг/ч в течение 12 часов
3 – Недостаточность (Failure)	Повышение концентрации креатинина в 3 раза; <i>или</i> снижение СКФ > 75 %; <i>или</i> концентрация креатинина $\geq 353,6$ мкмоль/л	Диурез < 0,3 мл/кг/ч в течение 24 часов; <i>или</i> анурия в течение 12 часов
4 – Утрата функции (Loss)	Персистирующее ОПП – полная утрата функции почек в течение свыше 4 недель	
5 – Терминальная стадия (End Stage)	Терминальная стадия заболевания почек – более 3 месяцев	

При 1-й и 2-й степенях ОПП упор делают на профилактику повреждения почек, при 3-й степени развивается ОПН и показано проведение ЗПТ. Степени 4 и 5 подразумевают длительное применение программного гемодиализа.

Таким образом, ОПП – не только острый канальцевый некроз (ОКН), а также не ОПН. Вместе с тем, оно включает оба эти, а также другие, менее тяжёлые состояния. Так, в виде синдрома оно отмечается у пациентов без истинного повреждения, но с функциональными нарушениями (относительно физиологических потребностей). Понятие ОПП подразумевает как повреждение, так и/или нарушение функции. К ОПП относится транзиторное нарушение функции почек, тогда как ОПН уже свершившийся факт, требующий ЗПТ.

ОПП характеризуется резким снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в результате чего нарушается водно-электролитный баланс с развитием гипергидратации, гиперкалиемии и метаболического ацидоза и накоплением азотистых метаболитов – креатинина, мочевины.

Выделяют ОПП с сохранённым диурезом (> 30 мл/ч, до 30-35 % случаев), олигурией (диурез 5-30 мл/ч) и анурией (диурез < 5 мл/ч). Наличие диуреза при нарастании уровня креатинина ни в коем случае не исключает риск развития ОПП и требует безотлагательного начала интенсивной терапии.

Гипоперфузия почек является постоянным спутником септических состояний. В ответ на гиповолемию или снижение эффективного циркулирующего объёма крови сосудистое русло почек отвечает выраженной интратенальной вазоконстрикцией, что ведёт к возникновению гипоперфузии почечной паренхимы и нарушению механизмов слаженной работы приносящей и выносящей артериол. Ауторегуляция способствует тому, что здоровая почка готова переносить выраженную гипотензию, достигающую 80-90 мм рт. ст. Однако в случае тяжёлой гиповолемии при сепсисе, а также при наличии возрастных изменений и сопутствующей патологии (хроническая болезнь почек, сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз), функционирование механизмов ауторегуляции нарушается. В результате прerenальная форма ОПП может развиваться и при более высоких значениях АД. В случае падения АД нарушается гемодинамика в клубочковом аппарате почек, следовательно, ишемии подвергаются и канальцы. Если ишемия является достаточно длительной, развивается ишемический тубулярный некроз и ОПП из прerenального становится ренальным.

Прerenальный тип почечного повреждения характеризуется значительным снижением почечного кровотока и является наиболее распространённой формой ОПП, которая встречается при сепсисе. Сепсис вызывает ишемию, представляя сочетание системной вазодилатации и почечной гипоперфузии. Нарушение системной гемодинамики в случае неадекватной терапии быстро ведёт к развитию ренального типа ОПП – острого ишемического канальцевого некроза. ОКН характеризуется разрушением канальцевых эпителиальных клеток с острым снижением функции почек. Канальцевые эпителиоциты высоко чувствительны к ишемии, а также уязвимы к действию токсинов. В отличие от прerenального почечного повреждения, при ОПП, вызванном ишемическим ОКН, СКФ не улучшается и восстановление почечного кровотока не происходит.

Начальная (преданурическая) стадия ОПП при сепсисе характеризуется острым началом, прогрессивным ухудшением функции почек, олигурией с макрогематурией и последующей анурией. Моча имеет высокую относительную плотность. В общем анализе мочи наблюдаются последствия гипоксического поражения почек: протеинурия, гиалиновые цилиндры, эритроциты, умеренная лейкоцитурия, кристаллы мочевой кислоты и мочекислотного аммония.

Олигоанурическая стадия развивается на 3-4 день от начала шока. Отмечаются уремия, метаболический ацидоз, нарастающая анемизация,

возможна тромбоцитопения. Уремическая интоксикация может приводить к нарушению сознания и дисфункции ЖКТ (рвота, боли в животе, диарея), сердечно-сосудистым расстройствам.

Олигоурическая стадия ОПП проявляется постепенным восстановлением выделительной функции почек. В состоянии пациентов длительное время нет улучшения, отмечается астенизация. Вследствие дегидратации и дисэлектролитемии выявляется гипотония мышц, возможны гипорефлексия, парезы и параличи конечностей. В моче содержится много белка, лейкоцитов, эритроцитов, цилиндров (выделение погибших клеток канальцевого эпителия).

Во время ранней полиурической фазы концентрационная способность почек остаётся низкой, гипонатриемия сменяется гипернатриемией, отмечается выраженная гипокалиемия, выделение мочевины и креатинина практически отсутствует несмотря на полиурию. Возрастает вероятность тяжёлых нарушений водно-электролитного обмена, в связи с чем полиурическую стадию часто называют критической. На период восстановления диуреза приходится 37 % всех случаев летальности от ОПП. Для ОПП также характерна высокая степень инвалидизации: у 8-22 % пациентов, переживших ОПП, в течение 1 года развивается хроническая болезнь почек, требующая применения программного гемодиализа [78]. Полиурическая стадия может длиться до 15 недель, во время которой отмечается предрасположенность пациента к присоединению инфекционных заболеваний.

Согласно критериям RIFLE, основное значение в определении степени ОПП имеют уровень креатинина и диурез. В связи с существующими ограничениями определения уровня креатинина (повышение лишь через 24-48 часов после нарушения функции почек) в последние годы развитие получили новые биомаркёры почечного повреждения.

NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, от англ. “neutrophil gelatinase-associated lipocalin”) – маркёр, позволяющий отличить раннюю стадию ОЖН от других причин ОПП. Его повышение отмечается уже через 2 часа после ОПП. При повреждении почечных канальцев повышение уровня *NGAL* происходит как в сыворотке (в 7-16 раз), так и в моче (в 25-1000 раз).

Цистатин С – самый точный эндогенный маркёр СКФ, значительно превосходящий креатинин. Синтезируется и выделяется в кровоток с постоянной скоростью и на 100 % фильтруется почками. Определяется за 1-2 дня до повышения креатинина. Не является белком острой фазы воспаления, поэтому его уровень не изменяется при различных воспалительных реакциях. Сывороточная фракция диагностирует ОПП, связанное с гломерулярными заболеваниями, в моче – ОПП, связанное с тубулярными заболеваниями.

Скорость клубочковой фильтрации. В настоящее время является лучшим методом оценки функции почек. Для её определения используется формула Кокрофта-Голта:

$$\text{СКФ} = (140 - \text{возраст, лет}) * \text{масса тела (кг)} * \text{Const} /$$

Креатинин крови (мкмоль/л),

где Const = 1,23 для мужчин, 1,04 для женщин.

6.4. Повреждение печени при сепсисе.

Печень играет ключевую роль в поддержании гомеостаза путём регулирования метаболизма углеводов, липидов, белков и гормонов, биосинтеза компонентов крови, ферментов и факторов свёртывания, продукции жёлчи; детоксикации организма, метаболизма азотистых соединений (синтез мочевины), депонирования гликогена, холестерина, витаминов, железа и многих других жизненно необходимых компонентов. Печёночная недостаточность, развившаяся вследствие сепсиса, значительно ухудшает прогноз в отношении выздоровления таких пациентов.

Точную частоту развития сепсис-ассоциированного повреждения печени (САПП) трудно установить в связи с различиями его критериев и отсутствием специфических биомаркёров печёночного повреждения на ранних стадиях.

Механизм развития молекулярных процессов, лежащих в основе САПП, до конца не изучен. Считается, что активированные ЛПС гепатоциты и клетки Купфера секретируют ряд провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-12 и ИЛ-18) и белков острой фазы воспаления (СРБ, α -1-антитрипсин, фибриноген, протромбин и гаптоглобин), которые вызывают повреждение эндотелиальных клеток и гепатоцитов [79]. ИЛ-18 является основным фактором, ответственным за ЛПС-индуцированное повреждение печени путём стимуляции секреции интерферона- γ , апоптоза гепатоцитов, увеличения концентрации ФНО α и усиления экспрессии CD14. На ранних стадиях сепсиса в ответ на высвобождение ФНО α и лейкотриена В4 происходит привлечение в печень нейтрофилов и выброс ими цитокинов, ответственных за дальнейшее повреждение гепатоцитов [80]. Дисфункция эндотелиальных клеток способствует развитию СПОН [81].

Спектр клинических проявлений печёночной дисфункции у септических пациентов может варьировать от субклинической до острой печёночной недостаточности. Выделяют два основных варианта клинических проявлений [82]. Первый – это гипоксический гепатит, развивающийся в результате системной гипоперфузии. Второй – это желтуха или холестаз, обусловленные преимущественно внутripечёночными повреждениями. Отдельным синдромом клинических проявлений печёночной недостаточности называют коагулопатию.

Желтуха/холестаз. Признаки желтухи выявляются примерно у 20 % пациентов с сепсисом. Обычно первые проявления возникают через

2-7 дней после развития бактериемии, однако у трети пациентов они могут появляться за 1-9 дней до первых положительных микробиологических посевов. При биохимическом анализе в крови обнаруживается гипербилирубинемия (75-80 % прямой фракции), незначительное повышение уровней ЩФ, АлАТ, АсАТ. Высокие концентрации билирубина в случае исключения других причин повреждения печени коррелируют с плохим прогнозом [82].

Гипоксический гепатит. Частота развития гипоксического гепатита при септическом шоке достигает 32 %. Зачастую гипоксический тип поражения печени сопровождается молниеносным течением. На начальном этапе развития гепатита (первые 24 часа) характерно повышение уровней аминотрансфераз и ЛДГ, снижение концентрации протромбина [83].

Коагулопатия. Коагулопатия при сепсисе имеет широкий спектр клинико-лабораторных проявлений, начиная от умеренного отклонения лабораторных результатов (увеличение времени свёртывания, уменьшение количества тромбоцитов) до тяжёлой коагулопатии и/или ДВС-синдрома.

В настоящее время нет биомаркёров, которые позволили бы на ранней стадии диагностировать САПП и отличать его от ранее существовавшей патологии печени. В соответствии с рекомендациями SSC 2016 года, билирубин используется в качестве единственного маркёра для диагностики дисфункции печени (увеличение концентрации в сыворотке $> 34,2$ мкмоль/л). Из-за ряда недостатков, ограничивающих его применение, билирубин сыворотки не является подходящим маркёром для отражения сложной функции печени, а его увеличение не позволяет отличить острую дисфункцию печени от ранее существовавшей [84].

Терапия САПП должна быть направлена на лечение сепсиса и его осложнений. Помимо этого, необходима отмена потенциально гепатотоксичных лекарств, раннее энтеральное питание гемодинамически стабильных пациентов, мониторинг гликемического профиля и адекватное снабжение глюкозой, при необходимости – применение методов экстракорпоральной детоксикации.

6.5. Нарушение функционирования желудочно-кишечного тракта.

Кишечник играет важную роль в патогенезе сепсиса. Зачастую оценка органной недостаточности при сепсисе фокусируется на дыхательной, сердечно-сосудистой, печёночной, почечной и неврологической системах. К сожалению, симптомы нарушения функционирования ЖКТ неспецифичны и поэтому часто недооцениваются в клинической практике. Состав кишечного микробиома, однако, подвержен изменению при сепсисе и также может способствовать дальнейшему развитию СПОН.

Септические состояния глубоко нарушают состав кишечной флоры. Причинные механизмы, лежащие в основе этих изменений, до конца не

изучены, но, вероятно, они являются следствием самого сепсиса, а также повреждающего действия медикаментозных вмешательств. Одним из наиболее сильных отрицательных эффектов на микробиоту кишечника среди лекарственных средств оказывают антибиотики. Кроме того, гипоксическое повреждение и воспаление, снижение моторики ЖКТ, нарушение целостности эпителия, сдвиги в КОС, лечение вазопрессорами, ингибиторами протонной помпы, опиоидами и, наконец, парентеральное или энтеральное питание являются потенциальными факторами нарушения микробиома в кишечнике при сепсисе [85]. Все эти эндогенные и ятрогенные изменения в кишечной среде вызывают значительный сдвиг в микробном составе. Как следствие этого, при сепсисе кишечник, как правило, колонизируется одним бактериальным родом, в том числе патогенными и устойчивыми к антибиотикам видами, такими как *Clostridia spp* и *Enterococcus spp* [86]. Кроме того, кишечник теряет некоторые штаммы, которые являются представителями нормальной флоры у здоровых людей [86, 87]. Исчезновение подобных штаммов дополнительно способствует развитию воспаления в кишечнике.

Нарушение состава микробиоты кишечника при сепсисе предрасполагает к последующей иммуносупрессии и худшему клиническому исходу в позднем периоде госпитализации [88, 89]. Кроме того, результаты исследования почти 500 образцов кала пациентов с сепсисом показали, что изменения pH фекалий, вызванные изменённым составом кишечной флоры, значительно увеличивали частоту бактериемии и последующей смертности [90]. Сепсис также может привести к гиперкатаболизму, кахексии и быстрому истощению скелетных мышц и жировой ткани [91]. Тем не менее, в связи с полифакторностью влияния остаётся много неопределённостей в отношении нарушения микробиоты кишечника при сепсисе.

Вышеописанные прямые и косвенные механизмы, вовлекающие в патологический процесс ЖКТ, могут потенцировать развитие ОД при сепсисе. Наиболее частым и хорошо изученным в этом отношении является ОПП. Помимо снижения почечной перфузии, важным фактором развития ОПП при сепсисе является гиперергический иммунный ответ организма хозяина. Высказывается мнение, что транслокация кишечной флоры вносит весомый вклад в этот процесс. Так, было показано, что структурное повреждение и функциональная почечная недостаточность после реперфузионных повреждений была более выражена в случае присутствия патогенной микробиоты. В настоящий момент ведутся исследования по выявлению последствий транслокации кишечной флоры на развитие ОРДС, сепсис-ассоциированной энцефалопатии (СЭЭ), ДВС-синдрома, что потенциально может обеспечить всеобъемлющее понимание патофизиологии СПОН.

6.6. Энцефалопатия при сепсисе.

САЭ представляет собой диффузное или многоочаговое поражение головного мозга, вызванное дисрегулируемым иммунным ответом хозяина на инфекцию при отсутствии клинических или лабораторных доказательств первичной мозговой инфекции. Данные о частоте встречаемости САЭ противоречивы: согласно различным источникам, энцефалопатия развивается у 9-71 % септических пациентов. Подобный разброс значений объясняется наличием конкурирующих заболеваний, затрудняющих распознавание САЭ (ОПП, нарушение функции печени, электролитные расстройства), приёмом седативных препаратов, миорелаксантов, ИВЛ. Зачастую неврологические проявления трактуются неверно или вовсе не принимаются во внимание несмотря на их высокую диагностическую значимость (нарушение сознания в шкале qSOFA). В связи с вышеперечисленным, можно предположить, что в действительности частота встречаемости САЭ значительно выше имеющихся литературных данных.

Основные теории, объясняющие механизмы повреждения головного мозга, включают воздействие токсинов и цитокинов (синтез простагландинов, NO и провоспалительных цитокинов из микроглии и астроцитов), дисфункцию гемато-энцефалического барьера, нарушение церебрального кровотока (гипоперфузия) и нейротрансмиссивной передачи (повышенное содержание ароматических и разветвлённых аминокислот опосредствует коматозный эффект), апоптоз, митохондриальная дисфункция нейроцитов, окислительный стресс. Наконец, энцефалопатия может объясняться метаболическими нарушениями, вызванными печёночной и/или почечной патологией. Вероятнее всего, механизм развития САЭ имеет мультифакторный характер.

Обычно САЭ возникает рано и предшествует полиорганной недостаточности, однако в некоторых случаях энцефалопатия может быть единственным проявлением сепсиса. Клинически САЭ представляет собой нефокальную энцефалопатию, которая варьирует от нарушения концентрации внимания до комы. Начальными проявлениями являются спутанность сознания, растерянность, лабильность поведения. В последующем появляются бред, возбуждение, прогрессивное ухудшение сознания. На последней стадии пациент находится в коматозном состоянии. Проявления энцефалопатии метаболического генеза (астериксис, миоклонус, тремор) не характерны для САЭ. При наличии неврологической симптоматики находки симметричны, а любая очаговость должна рассматриваться, как вариант поражения несептического генеза.

Диагностика САЭ основывается на раннем обнаружении изменений в неврологическом статусе и исключении других возможных причин энцефалопатии. Результаты анализа спинномозговой жидкости не являются информативными и могут быть в пределах нормы. Инструментальные методы исследования (КТ, МРТ) также неспецифичны

в обнаружении САЭ. Тем не менее, данные методы исследования необходимы для дифференциации менингита в подозреваемых случаях.

Специфической терапии САЭ не существует, исход состояния пациентов зависит от своевременного и надлежащего лечения сепсиса.

6.7. ДВС-синдром.

Клиническая картина ДВС-синдрома складывается из симптомов основного заболевания и проявлений ДВС: тромботических явлений, микроциркуляторных нарушений, геморрагического синдрома, нарушения репарации тканей, анемического синдрома, нарушения гемодинамики и инфекционных осложнений [92].

Тромботические явления. Как правило, тромбы возникают в сосудах среднего и мелкого калибров с развитием клинических проявлений: брыжеечные артерии с некрозом кишечника, тромбофлебит, атеросклеротические повреждения. Может наблюдаться тромбирование игл, катетеров, артериовенозных шунтов и фистул, формирование пристеночных тромбов на сердечных клапанах; в области ушка левого предсердия при нарушениях ритма.

Микроциркуляторные нарушения. Внутрисосудистое тромбообразование вызывает нарушение микроциркуляции, в результате которого снижается перфузия и оксигенация периферических тканей. С течением времени вследствие шунтирования крови происходит падение периферического давления. Крайним проявлением нарушения микроциркуляции является развитие полиорганной недостаточности – лёгких (ОРДС), почек (ОПП/ОПН), печени (гиперферментемия, желтуха, синдром острой печёночной недостаточности), головного мозга (энцефалопатия с нарушениями психики вплоть до комы, кровоизлияния в оболочки и паренхиму головного и спинного мозга), надпочечников (синдром Уотерхауса-Фридериксена); кожи и мышечной ткани (дистрофические изменения, локальные петехии, экхимозы, пурпура на коже и слизистых, кровотечения в местах пункций, инъекций), поджелудочной железы (толерантность к глюкозе, диабетическая кома), ЖКТ (динамическая кишечная непроходимость, нарушение барьерной функции кишечника с последующей транслокацией микрофлоры, язвенные поражения слизистых).

Геморрагический синдром. Клинически проявляется кровоточивостью от синяков после незначительных травм до кровотечений (носовых, маточных, желудочно-кишечных) и кровоизлияний во внутренние органы. Это могут быть гематомы в местах пункций и инъекций и даже кровотечения из мест проколов кожи, сделанных несколько дней назад.

Нарушение репарации тканей. Активация тромбоцитов сопровождается выделением тромбоцитарного фактора роста соединительной ткани. При его недостатке нарушается репарация тканей, наблюдается плохое заживление ран и их нагноение. С другой стороны,

при избытке факторов роста активизируется процесс образования соединительной ткани с формированием келлоидных рубцов, фиброзированием внутренних органов и сосудистой стенки (атеросклероз, цирроз печени, нефросклероз).

Анемический синдром. Клинические проявления связаны с острой постгеморрагической анемией, которая на ранних этапах может не сопровождаться снижением гемоглобина, но по мере перехода ДВС в фазу гипокоагуляции картина анемии со снижением гемоглобина и эритроцитов прогрессивно нарастает.

Нарушение гемодинамики. Блокада микроциркуляторного русла микротромбами сопровождается нарастанием, а затем падением ОПСС, снижением АД и централизацией кровообращения. Развивается картина шока.

Инфекционные осложнения. Наличие микротромбов и гематом, нарушение микроциркуляции на фоне недостаточного иммунного ответа создают благоприятные условия для их нагноения [92].

Начальное состояние пациента и интенсивность расстройства коагуляции увеличивают вероятность летального исхода при ДВС. Расход тромбоцитов и факторов свёртывания крови на тромбообразование в дальнейшем повышают риск кровотечения. Осаждение фибрина в сосудистой сети органов способствует ишемическому повреждению и СПОН. Остаётся неясным, является ли ДВС предиктором неблагоприятного результата или только маркёром тяжести основного состояния, вызывающего ДВС.

В клинической практике для диагностики ДВС-синдрома широко применяется алгоритм, предложенный комитетом по стандартизации ISTH (Международное общество по тромбозу и гемостазу, от англ. “International Society on Thrombosis and Haemostasis”) (табл. 14) [93].

Таблица 14. Алгоритм диагностики ДВС-синдрома.

<p>1. Оценка риска ДВС:</p> <p>Имеет ли пациент основное заболевание, которое ассоциировано с развитием ДВС?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Да: вычислить показатель с помощью алгоритма; • Нет: не использовать алгоритм.
<p>2. Проведение основных исследований системы гемостаза: определение количества тромбоцитов, протромбинового времени, фибриногена, фибрин-мономера или продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ).</p>
<p>3. Оценка каждого результата исследований системы гемостаза:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Количество тромбоцитов: <ul style="list-style-type: none"> ○ $100 \cdot 10^9/\text{л} = 0$; ○ $\leq 100 \cdot 10^9/\text{л} = 1$; ○ $\leq 50 \cdot 10^9/\text{л} = 2$. • Повышенные уровни маркёров, связанных с фибрином (например, фибрин-мономера или ПДФ): <ul style="list-style-type: none"> ○ повышение не отмечается = 0; ○ умеренное повышение = 2; ○ выраженное повышение = 3. • Удлинение протромбинового времени: <ul style="list-style-type: none"> ○ < 3 секунд = 0; ○ ≥ 3, но < 6 секунд = 1; ○ ≥ 6 секунд = 2. • Уровень фибриногена: <ul style="list-style-type: none"> ○ $> 1,0$ г/л = 0; ○ $\leq 1,0$ г/л = 1.
<p>4. Суммирование баллов.</p>
<p>5. Анализ окончательного результата:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Если ≥ 5: явный ДВС. Необходимо ежедневное повторение лабораторных исследований и проведение перерасчёта баллов. • Если < 5: предполагаемый (но не подтверждённый) скрытый ДВС. Необходимо повторение лабораторных исследований и перерасчёт баллов в ближайшие 1-2 дня.

Несмотря на имеющуюся алгоритмизацию в верификации ДВС-синдрома, основное значение в его диагностике имеют клинические проявления. В связи с частым запаздыванием определения клинической симптоматики особую актуальность приобретают лабораторные методы исследования (табл. 15, 16) [92].

Таблица 15. Скрининговые лабораторные показатели при ДВС-синдроме.

Скрининговые исследования	Изменения
АЧТВ	Часто удлинение
Протромбиновое время, с	Удлинение
Тромбиновое время, с	Удлинение при глубокой гипофибриногемии, наличии гепарина и накоплении ПДФ
Фибриноген	Часто снижена концентрация
Тромбоциты	Снижение с появлением молодых тромбоцитов
Мазок крови	Часто встречаются шизоциты

Таблица 16. Изменения лабораторных показателей, соответствующие фазам ДВС-синдрома. Тр – тромбоциты, ПВ – протромбиновое время, РКФМ – растворимые фибрин-мономерные комплексы.

Фаза	Тр	ПВ	АЧТВ	Фибриноген	Факторы свёртывания	АТ-III	РКФМ	Д-димеры/ПДФ
Гиперкоагуляция	N	N	N/↓	N/↑	N	↓	N/↑	N/↑
Гипокоагуляция	↓↓	↑	↑	↓↓	↓↓	↓↓	↑↑	↑↑

Лечение ДВС основывается на лечении основного заболевания и мерах по пресечению процесса свёртывания крови. С данной целью можно использовать антикоагулянтную терапию и введение препаратов крови по общепринятым методикам.

7. Лечение.

Терапия септических состояний представляет большую проблему современной медицины. Пациенты данной группы крайне гетерогенны по этиологическим агентам, нозологическому составу и сопутствующим патологиям, возрастной и половой структурам. Наконец, отклик пациентов в критическом состоянии при наличии у них полиорганной дисфункции на любое медицинское вмешательство до сих пор слабо предсказуем, что делает невозможным создание унифицированных протоколов лечения. На сегодняшний день ведущей организацией, занимающейся разработкой клинических рекомендаций по тактике ведения пациентов с сепсисом/септическим шоком, является «Движение за выживание при сепсисе», состоящая из 55 экспертов из 25 международных организаций. Новые стандарты издаются каждые четыре года (2004 г., 2008 г., 2012 г., 2016 г.) с некоторыми более частыми обновлениями (2018 г.) и являются основой для создания национальных протоколов лечения пациентов с сепсисом/септическим шоком. Ниже будет приведён обзор актуальных

клинических рекомендаций «Движения за выживание при сепсисе» 2016 года (**Приложение 1**).

Одной из основных задач клинических рекомендаций является представление современного состояния научных исследований по определённой тематике с их последующим переносом и воплощением в практику, ориентирование врача в его решениях и действиях. Соблюдение предлагаемых протоколов снижает летальность при сепсисе лишь на несколько процентов, однако в глобальном масштабе речь идёт о десятках тысяч ежегодно спасённых жизней. Так, руководствуясь клиническими рекомендациями 2008 года в двухлетнем проспективном исследовании на 15022 пациентах в госпиталях США, Европы и Южной Америки удалось достичь снижения смертности с 37 % до 30,8 % [94]. В подобном российском исследовании на 727 пациентах сообщалось о снижении летальности на 12 % и увеличении 28-дневной выживаемости. В то же время, алгоритм целенаправленной терапии септического шока был применён необоснованно редко, в 27 % случаев [95].

Основываясь на знаниях о патогенезе сепсиса/септического шока, в интенсивной терапии данных состояний можно выделить три основных блока:

1. Поиск и ликвидация источника инфекции:
 - санация очагов инфекции;
 - антибактериальная терапия.
2. Стабилизация гемодинамики:
 - инфузионная терапия;
 - вазопрессорная терапия.
3. Коррекция и протезирование органной дисфункции.

7.1. Поиск и ликвидация источника инфекции.

7.1.1. Санация очагов инфекции.

Принципы воздействия на источник инфекции при ведении пациентов с сепсисом/септическим шоком включают выявление локализации очага инфекции и определение возможности его санации (дренирование абсцесса, удаление некротических тканей, потенциально контаминированного устройства) [96].

Инфекционные очаги, предположительно вызывающие септический шок, должны быть санированы в кратчайшие сроки после проведения неотложных мероприятий, поскольку всё дальнейшее лечение без адекватной санации очага будет бесперспективно. Однако скорость протекания процесса может приводить к развитию полиорганной недостаточности в течение нескольких часов, в связи с чем первоочерёдное внимание необходимо уделить коррекции витальных функций организма. С другой стороны, без адекватной санации источника некоторые осложнения не удаётся стабилизировать несмотря на быструю реанимацию и назначение рациональной АБТ. Ввиду этого факта, длительные усилия

по стабилизации состояния до поиска источника инфекции, особенно в случае септического шока, также не оправданы [97]. Целевой показатель 6-12 часов после постановки диагноза оказывается достаточным в большинстве случаев [98, 99].

С целью поиска очага инфекции проводится детальное физикальное обследование, а также все имеющиеся в арсенале современные методы диагностики – ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и др. Уделяется внимание любым повреждениям кожного покрова, включая участки, подвергающиеся постоянному сдавлению, слизистые; отдельно осматриваются ЛОР-органы, прямая кишка и органы мочеполовой системы. В случае подозрения на сепсис, вызванного госпитальными штаммами, источником сепсиса могут быть все медицинские устройства (центральный венозный катетер, эндотрахеальная трубка, трахеостома, мочевого катетер). Внутрисосудистые катетеры, являющиеся возможным источником сепсиса, должны быть удалены после установки катетера в другом месте. В некоторых случаях внешний осмотр пациента позволяет предположить этиологический агент сепсиса (петехиально-геморрагическая сыпь при менингококцемии, периферические эмболы при инфекционном эндокардите, эритематозная сыпь и десквамация при синдроме стафилококкового или стрептококкового токсического шока, гангренозная эктима у пациентов с нейтропенией и синегнойной бактериемией, изменения на сетчатке при кандидозном эндофтальмите) [73]. Большое значение может иметь правильный сбор анамнеза пациента, включающий данные о выезде в эндемичные зоны, контактах с животными, оперативные вмешательства, история предыдущих госпитализаций в другие стационары и предшествующая АБТ.

Выбор оптимальных методов воздействия на источник инфекции должен быть основан на взвешивании всех положительных и отрицательных эффектов конкретного вмешательства, рисков переноса процедуры пациентом, потенциальные задержки с началом АБТ и других методов лечения. Мероприятия по санации источника могут вызвать дополнительные осложнения, например, кровотечение, свищи или непреднамеренное повреждение органа. Как правило, в связи с развитием ДВС-синдрома следует использовать наименее инвазивные эффективные варианты санации очага. В том случае, когда интервенционные способы санации неадекватны или не могут быть проведены своевременно, следует рассмотреть возможность хирургического вмешательства. Конкретные клинические ситуации требуют рассмотрения доступных вариантов, предпочтений пациента и опыта клинициста.

7.1.2. Антибактериальная терапия.

На сегодняшний день АБТ является основополагающим компонентом в лечении пациентов с сепсисом и имеет ряд проблем, связанных со свойствами этиологических агентов и неадекватным назначением АБП в клинической практике. Так, экспертами Всемирной Организации Здравоохранения отмечено глобальное нарастание уровня резистентной флоры, появление карбапенем-резистентных штаммов, устойчивых штаммов не только в ОРИТ, но и во внешней среде. В ближайшие годы не предвидится открытие принципиально новых классов АБП. Не меньшую значимость в мировом масштабе имеет широкая доступность антимикробных лекарственных средств (ЛС) для населения, использование их некачественных аналогов, не позволяющих в рекомендуемых концентрациях достичь терапевтического эффекта оригинальных препаратов.

7.1.2.1. Время начала антибактериальной терапии.

Скорость начала АБТ является ключевым фактором положительного клинического эффекта. При наличии сепсиса/септического шока каждый час задержки введения соответствующих антимикробных препаратов связан с заметным увеличением смертности [100, 101]. Кроме того, в нескольких исследованиях было показано неблагоприятное влияние отсрочки АБТ на развитие ОРДС [102], ОПДС [103] и увеличение баллов по шкале SOFA [104]. Несмотря на то, что имеющиеся данные указывают на максимально раннее возможное начало АБТ после распознавания сепсиса/септического шока, оптимальной целью рекомендовано считать **один час**.

7.1.2.2. Выбор схемы антибактериальной терапии.

Рациональная стартовая схема АБТ является одним из наиболее важных аспектов в лечении сепсиса/септического шока. Невозможность начала эмпирической терапии связана со значительным увеличением смертности [105, 106]. Так, было показано пятикратное снижение выживаемости при септическом шоке в случае неадекватной эмпирической АБТ [107]. Однако выбор схемы АБТ при сепсисе/септическом шоке не может быть стандартизирован и сведён к общей таблице. Все рекомендации имеют лишь ориентировочный характер, поскольку не могут учесть локальный уровень резистентности госпитальных штаммов микроорганизмов.

При назначении эмпирической АБТ необходимо придерживаться основополагающих принципов рационального применения АБП в стационаре:

1. Выбор стартовой АБТ должен учитывать вероятный спектр возбудителей (в зависимости от локализации очага инфекции) (см. табл. 3) и степень их устойчивости (локальный микробиологический мониторинг) [108, 109]. В определённых случаях необходимо учитывать способность АБП к проникновению в различные ткани и жидкости организма (СМЖ, моча, жёлчь, кость, клапаны сердца и т. д.).

2. Спектр активности эмпирической АБТ должен обладать максимальным охватом всех потенциальных возбудителей инфекции данной локализации с учётом возможной резистентности (деэскалационная стратегия). В связи с высокой летальностью септических состояний, эмпирические схемы должны назначаться по принципу «максимального охвата» (от англ. “over-inclusiveness”). Лишь после выявления этиологического агента спектр антибактериальной активности следует сузить, исключив ненужные АБП и заменив агенты широкого спектра действия более специфическими (табл. 17) [110]. В случае, если бактериологические посевы отрицательны, целесообразно сужение АБТ на основании хорошего клинического ответа.

Таблица 17. Возможности лечения АБП в зависимости от бактериальной этиологии.

Бактериальный агент	Антибактериальная терапия
<i>St. pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • АБП выбора – пенициллин, если существует чувствительность $\text{МИК} \leq 0,6$ мкг/мл, средняя чувствительность 0,12-1 мкг/мл, резистентность ≥ 2 мкг/мл, очень высокая резистентность > 8 мкг/мл; • Цефалоспорины III поколения – цефтриаксон, цефотаксим. $\text{МИК} \geq 2$ мкг/мл означает резистентность; • Альтернативные АБП: левофлоксацин, моксифлоксацин, ванкомицин, тейкопланин, линезолид. • При резистентности к β-лактамам, ванкомицин – АБП выбора при менингите.
MSSA	<ul style="list-style-type: none"> • АБП выбора – клоксациллин; • Можно использовать цефалоспорины I и III поколений, ампициллин/амоксиклав с ингибитором β-лактамаз, моксифлоксацин, клиндамицин.
MRSA	<ul style="list-style-type: none"> • Ванкомицин, тейкопланин (дозы зависят от МИК); • Хинупристин/дальфопристин, линезолид, цефтаролин, клиндамицин (только после подтверждения чувствительности).

<i>P. aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> •Цефтазидим, цефепим, пиперациллин/тазобактам, имипенем, меропенем, дорипенем (лучший из карбапенемов) в монотерапии или в комбинации с аминогликозидом или фторхинолоном; •При резистентности к указанным выше АБП – колистин внутривенно в монотерапии, либо в комбинации с рифампицином + в форме аэрозоля, либо только в форме аэрозоля.
<i>S. maltophilia</i>	<ul style="list-style-type: none"> •Тигециклин, фторхинолоны, тетрациклин, сульфаниламид, колистин.
<i>A. baumannii</i>	<ul style="list-style-type: none"> •Имипенем, меропенем, дорипенем, сульбактам; •Карбапенем + сульбактам, карбапенем + рифампицин, карбапенем + колистин, тигециклин; •При резистентности к указанным выше АБП – колистин в монотерапии либо колистин + рифампицин.
<i>Enterobacteriaceae</i> <i>ESBL</i>	<ul style="list-style-type: none"> •Имипенем, меропенем, дорипенем, эртапенем, тигециклин; •Пиперациллин/тазобактам – только при инфекциях мочевых путей; •При резистентности – колистин.
<i>Enterobacteriaceae</i> <i>KPC</i>	<ul style="list-style-type: none"> •Тигециклин, аминогликозиды, колистин.
<i>Mycoplasma spp.</i> и <i>C. pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> •Доксициклин, макролид, левофлоксацин, моксифлоксацин.
<i>Legionella spp.</i>	<ul style="list-style-type: none"> •Левофлоксацин, моксифлоксацин, азитромицин с рифампицином.
<i>Candida spp.</i>	<ul style="list-style-type: none"> •Флуконазол, эхинокандины, амфотерицин В (альтернативная терапия).
<i>Aspergillus spp.</i>	<ul style="list-style-type: none"> •Вориконазол, амфотерицин В (альтернативная терапия).

3. Оценка эффективности АБТ проводится в течение 48-72 часов после её начала. Если за эти сроки не наблюдается положительного клинического эффекта, режим АБТ следует скорректировать.

4. Рекомендуются ежедневный рутинный мониторинг возможности деэскалации АБТ, регистрация нежелательных реакций и определение оптимальной продолжительности терапии.

5. При выборе стартовой АБТ необходимо учитывать возможность развития грибковой флоры. К факторам риска инвазивных кандидозов относят иммунодефицитные состояния (нейтропения, химиотерапия, трансплантация, сахарный диабет, хроническая печёночная и почечная

недостаточность), длительное использование инвазивных сосудистых устройств (катетеры для гемодиализа, центральные венозные катетеры), парентеральное питание, некротический панкреатит, недавние обширные хирургические вмешательства, перенесённая грибковая инфекция в анамнезе и множественная локализация инфекции [111, 112].

6. Хотя в прошлом применялось профилактическое использование системных АБП при тяжёлом некротическом панкреатите, недавние клинические рекомендации способствовали отказу от такого подхода [113]. Данный вывод подтверждается метаанализом, который не продемонстрировал клинических преимуществ профилактического применения антибиотиков, которые бы перевешивали их долгосрочные побочные эффекты [114]. Точно так же длительная системная антимикробная профилактика использовалась в прошлом у пациентов с тяжёлыми ожогами. Несмотря на это, кратковременная антибиотикопрофилактика для специфических инвазивных процедур может быть целесообразной.

7. С целью повышения эффективности эмпирической АБТ у пациентов с высоким риском заражения возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью рекомендовано добавление хотя бы одного дополнительного препарата против грамотрицательной флоры (табл. 18) [115]. Аналогично оправдано добавление иных специфичных антибиотиков в случае подозрения на наличие атипичных патогенов.

Таблица 18. Факторы риска инфекций, вызванных полирезистентной флорой.

Микроорганизмы	Факторы риска
<i>MRSA</i>	Нормальное носительство <i>MRSA</i> Черепно-мозговая травма Внутрисосудистые катетеры Антибиотики широкого спектра (фторхинолоны, в меньшей степени, цефалоспорины III-IV поколения) Наличие трофических язв или пролежней Высокий уровень <i>MRSA</i> в отделении
<i>VRE</i>	Предшествующее применение ванкомицина Нейтропения Длительное нахождение в ОРИТ
<i>Enterobacteriaceae ESBL</i>	Предшествующая (в течение 3 месяцев) терапия цефалоспоридами III поколения или фторхинолонами Предшествующая (в течение 3 месяцев) госпитализация ИВЛ > 4 суток Длительная госпитализация
<i>P. aeruginosa</i>	Длительное нахождение в ОРИТ ИВЛ > 4 суток Стернотомия Наличие бронхоэктазов, муковисцидоза Терапия глюкокортикоидами
Карбапенемазопродуцирующие энтеробактерии и ацинетобактерии	Предшествующее применение карбапенемов Высокий уровень карбапенемазопродуцирующих бактерий в отделении
Инвазивный кандидоз	Лихорадка длительностью более 4 суток у пациента, получающего адекватную АБТ в стационаре в связи с нозокомиальной инфекцией Распространённая колонизация <i>Candida</i> spp. Наличие двух и более факторов риска: внутривенный катетер, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, полное парентеральное питание, применение глюкокортикостероидов или иммуносупрессантов

8. Высокая эффективность эмпирической АБТ может быть достигнута привлечением консультантов по инфекционным болезням, клинических фармакологов. Было показано, что раннее привлечение узких специалистов помогает улучшить исход в ряде случаев [116].

В настоящее время с целью алгоритмизации эмпирической АБТ рекомендуется применение стратегии стратификации пациентов по вероятности наличия резистентной флоры и степени её резистентности (табл. 19) [117].

Таблица 19. Стратификация пациентов с учётом риска полирезистентной флоры.

Госпитализированные пациенты				
Внебольничная инфекция		Нозокомиальная инфекция (> 48 часов после поступления в стационар)		
Грам (+) и Грам (-) бактерии в зависимости от локализации очага*	Ранняя нозокомиальная инфекция (в стационаре ≤ 7 дней, вне ОРИТ)		Поздняя нозокомиальная инфекция (в стационаре > 7 дней, в ОРИТ > 3 дней)	
	Грам (+) и Грам (-) бактерии в зависимости от локализации очага*	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>CNS</i> , <i>Enterococci</i> , НФГОВ	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>CNS</i> , <i>Enterococci</i> , НФГОВ	Те же бактерии (IIIb тип) + <i>Candida spp.</i>
Стратификация риска наличия БЛРС-продуцентов (в последние 3 месяца – госпитализация, АБТ, инвазивные процедуры, наличие тяжёлой сопутствующей патологии)		Консультация клинического фармаколога		
Оценка риска наличия инвазивного микоза				
I тип пациента: нет риска наличия устойчивых Гр (-) возбудителей, эскалационная терапия	II тип пациента: риск наличия устойчивых Гр (-) возбудителей (БЛРС-продуценты) без риска наличия <i>MRSA</i> или <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter spp.</i>	IIIa тип пациента: риск устойчивых Гр(-) возбудителей (БЛРС-продуценты) без риска наличия <i>Pseudomonas/ Acinetobacter spp.</i>	IIIb тип пациента: риск <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> и <i>MRSA</i> , деэскалационная терапия	IV тип пациента: риск инвазивного кандидоза, деэскалационная терапия
Цефалоспорины I ¹ или антистрептококковые и цефалоспорины III ² (выбор зависит от локализации первичного очага и предполагаемого возбудителя) +/- метронидазол или клиндамицин; Ингибиторозащищённый пенициллин ³ ; Антипневмококковый фторхинолон ⁴ .	Карбапенемы I группы (эртапенем); Тигециклин.	Карбапенемы I группы (эртапенем); (при наличии факторов риска <i>MRSA</i> ⁵ добавить анти- <i>MRSA</i> антибиотик ⁶); Тигециклин.	Карбапенемы II группы (имипенем, меропенем, дорипенем); Цефоперазон/сульбактам; Пиперацillin/тазобактам; Антисинегнойный цефалоспорины III-IV поколения ⁷ + тигециклин; Антисинегнойный фторхинолон ⁸ + тигециклин.	1. Состояние пациента стабильное, не было предшествующего применения азолов: стартовая терапия – флуконазол. 2. Состояние пациента тяжёлое, предшествующее применение азолов и/или выделением видов <i>Candida non-albicans</i> : стартовая терапия – эхинокандин (каспофунгин и др.)
* - см. табл. 17. ** - При наличии факторов риска <i>MRSA</i> ⁵ – добавить анти- <i>MRSA</i> антибиотик ⁶ . *** - При наличии факторов риска карбапенем-резистентных энтеробактерий ⁹ – проводить комбинированную терапию карбапенемом II группы в максимальной дозе, тигециклином и полимиксином или амикацином.				
Обозначения: БЛРС – β-лактамазы расширенного спектра действия; ПРВ – полирезистентные возбудители; ИК – инвазивный кандидоз; НФГОВ – неферментирующие грамотрицательные бактерии (<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i>); КиМТ – кожа и мягкие ткани. 1 – Цефазолин – при инфекции КиМТ или ангиогенной инфекции. 2 – Цефотаксим, цефтриаксон – при бронхолегочных, урогенитальных, гинекологических, абдоминальных инфекциях. 3 – Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, амоксициллин/сульбактам. 4 – Левофлоксацин, моксифлоксацин. 5 – Факторы риска <i>MRSA</i> : высокий уровень <i>MRSA</i> в отделении, назальная колонизация <i>MRSA</i> , лечение фторхинолонами, в/в наркоманы, наличие трофических язв или пролежней, длительное стояние в/в катетера. 6 – Ванкомицин (при МПК ≤ 1 мкг/мл), линезолид (пневмония, некротическая инфекция КиМТ, инфекция ЦНС), даптомицин (ангиогенная инфекция, катетер-ассоциированная инфекция, инфекционный эндокардит, инфекция КиМТ); цефтаролин (инфекция КиМТ, пневмония); телавандин (инфекция КиМТ, нозокомиальная пневмония); тедизолид				

7.1.2.3. Особенности дозирования антибактериальных препаратов.

Рекомендовано улучшить стратегию дозирования антибиотиков на основе принятых фармакокинетических/фармакодинамических принципов и специфических свойств лекарств у пациентов с сепсисом/септическим шоком, доведя её до оптимальной.

Одним из наиболее важных и недооценённых факторов, затрудняющих назначение эффективной АБТ, является невозможность измерения фармакодинамических характеристик АБП на фоне нарушенного гомеостаза пациентов, находящихся в критическом состоянии. Патофизиологические особенности сепсиса значительно изменяют антимикробную фармакокинетику и фармакодинамику, что существенно влияет на скорость достижения терапевтических концентраций АБП в месте очага инфекции. Достижение необходимой концентрации препаратов является проблемой у септических пациентов из-за отсутствия фармакокинетически-фармакодинамических данных: большинство клиницистов используют рекомендуемые дозы в соответствии с инструкциями (с поправкой в случае сопутствующей печёночной/почечной недостаточности). Фактически, последние данные свидетельствуют о том, что рекомендуемые эмпирические антимикробные дозы не достигают адекватных концентраций, а использование стандартной дозы связано с повышенным риском субтерапевтических концентраций у 19 % пациентов [118]. Так, в одном из крупномасштабных исследований оценивались фармакокинетические/фармакодинамические показатели АБП у 500 пациентов в 70 ОРИТ. Изучение концентрации АБП показало, что для достижения терапевтического эффекта дозу приходилось увеличивать на 74 % от рекомендуемой [119].

Дозировка АБП у пациентов ОРИТ не может быть идентичной рекомендуемой, так как фармакокинетика и фармакодинамика антибиотиков на начальном этапе изучаются на здоровых добровольцах. В случае пребывания пациента в критическом состоянии существует множество факторов, вносящих вклад в изменение фармакокинетики/фармакодинамики АБП:

- пациенты: различная масса тела, гипопроteinемия, феномен усиленного почечного клиренса в начальный период септического шока, имеющаяся или развивающаяся почечная недостаточность, наличие СПОН, повышение интерстициального или внеклеточного объёма жидкости (феномен транскапиллярной утечки, отёки, быстрая инфузия жидкости, плевральный выпот, асцит, потери по дренажам);

- антибактериальные препараты: длительная предшествующая АБТ, плохое проникновение антибиотика в ткани, одновременное применение большого количества препаратов;

- коррекция критических состояний: проведение агрессивной инфузионной терапии и увеличение объёма распределения, использование гемодинамически активных препаратов (вазопрессоры, кардиотоники, диуретики), применение методов экстракорпорального лечения.

Всё вышеуказанное может объяснить неожиданно высокую частоту достижения субтерапевтических концентраций АБП у пациентов с сепсисом/септическим шоком [120, 121]. Особое внимание следует уделять правильному дозированию антибиотиков для улучшения клинических исходов, поскольку в случае неэффективности стартовой терапии значительно увеличивается смертность и другие неблагоприятные результаты. В связи с этим, АБТ у септических пациентов всегда следует начинать с повышенных доз каждого АБП.

Чёткое понимание фармакокинетических изменений при сепсисе важно для эффективной разработки схем АБТ, которые могут оптимизировать фармакодинамические параметры и исходные концентрации. Конечной целью противомикробной терапии является достижение адекватных концентраций в очаге инфекции. Объём распределения (V_d) и клиренс играют важную роль в достижении этой цели. В целом, начальные концентрации можно выразить как $C_{max} = \text{нагрузочная доза} / V_d$. Учитывая эту формулу, легко понять, как увеличение объёма распределения негативно влияет на концентрацию.

С учётом фармакокинетических параметров все АБП разделяют на концентрационно-зависимые, время-зависимые с минимальным постантибиотическим эффектом и время-зависимые с выраженным постантибиотическим эффектом. При использовании концентрационно-зависимых АБП ключевую роль играет разовая доза: чем больше отношение максимальной концентрации АБП в плазме крови по отношению к минимальной ингибирующей концентрации патогена (МИК) ($C_{max}/\text{МИК}$), тем выраженнее эффект препарата. В связи с этим для достижения C_{max} оптимально однократное введение всей суточной дозы АБП. Для время-зависимых АБП характерна зависимость эффекта от времени, в течение которого концентрация АБП превышает МИК ($T > \text{МИК}$). По этой причине для таких ЛС рекомендуется разовое введение нагрузочной дозы с последующей продлённой инфузией АБП. Время-зависимые АБП с выраженным постантибиотическим эффектом представляют собой промежуточный класс ЛС, эффективность применения которых зависит как от времени превышения МИК, так и разовой дозы, что графически выражается площадью под кривой, отражающей изменение концентрации АБП с момента введения, отнесённое к МИК ($AUC/\text{МИК}$) (рис. 12) (табл. 20) [122].

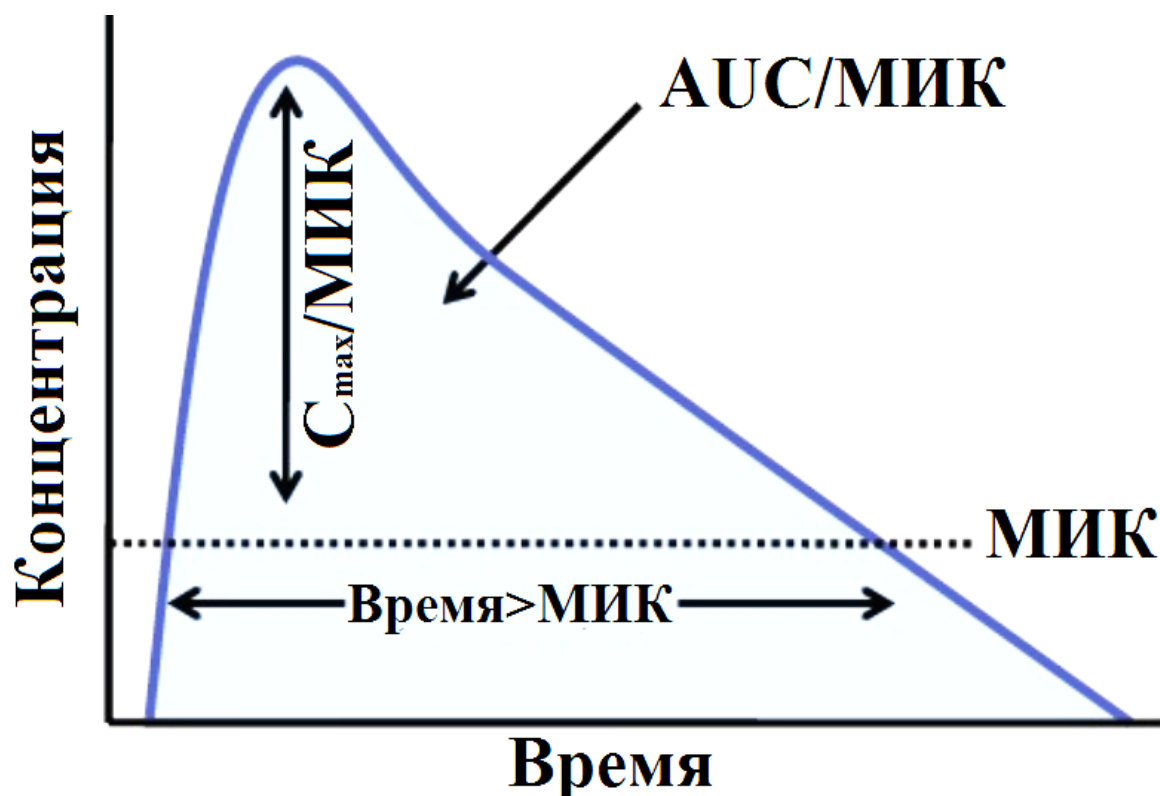


Рисунок 12. Фармакокинетико-фармакодинамические зависимости АБП. Примечание: C_{\max} – максимальная концентрация антибиотика, AUC (area under the curve) – площадь под кривой.

Таблица 20. Корреляция фармакокинетических и фармакодинамических свойств с антибактериальными эффектами АБП.

Антибактериальный препарат	Оптимальные фармакокинетические и фармакодинамические показатели
β -лактамы, линезолид, эритромицин, кларитромицин, линкозамиды.	$T > \text{МИК}$
аминогликозиды, фторхинолоны, метронидазол, даптомицин, хинупристин/дальфопристин.	$C_{\max}/\text{МИК}$
фторхинолоны, аминогликозиды, азитромицин, тетрациклин, гликопептиды, тигециклин, линезолид, хинупристин/дальфопристин.	$\text{AUC}/\text{МИК}$

Дозирование должно основываться на фармакокинетических и фармакодинамических свойствах (табл. 21) [122].

Антибактериальные препараты	Параметры фармакокинетики / фармакодинамики	Рекомендованные значения параметра
Аминогликозиды Метронидазол	$C_{max}/\text{МИК}$	4-10
Клиндамицин Фторхинолоны Макролиды Тетрациклины Гликопептиды	$AUC/\text{МИК}$	> 100
Пенициллины Цефалоспорины Карбапенемы Линезолид Эритромицин Кларитромицин Клиндамицин	$T > \text{МИК}$	Грамположительные бактерии: 30-40%; Грамотрицательные бактерии: 60-70 %; Тяжёлые грамотрицательные инфекции: 100 %

Для расчёта вышеуказанных параметров используют формулы:

$$AUC/\text{МИК} = (D / V_d * \text{МИК}) * (t_{0,5} / 0,693) * (24 / \tau)$$

$$T > \text{МИК} (\%) = \ln * (D / V_d * \text{МИК}) * (t_{0,5} / 0,693) * (100 / \tau),$$

где D – доза препарата, мг; $t_{0,5}$ – биологический период полужизни;
 τ – интервал между введениями, час; V_d – объём распределения АБП, л/кг;
 МИК – минимальная ингибирующая концентрация.

Для расчёта данных показателей необходимо знать МИК и максимальную концентрацию АБП после введения (на практике это возможно для аминогликозидов и ванкомицина).

Как указывалось выше, различные антибиотики имеют разные плазменные мишени для достижения оптимальных результатов. Так, при исследовании аминогликозидов неспособность достижения пиковых концентраций АБП при начальном дозировании коррелировала с последующей неэффективностью проводимой терапии [123]. Аналогичным образом, неадекватное раннее снижение концентрации ванкомицина (в отношении МИК) была связана с отсутствием клинического ответа при тяжёлых инфекциях *MRSA* [124] (включая внутрибольничную пневмонию и септический шок) [125, 126]. Напротив, положительный ответ при лечении тяжёлых инфекций коррелировал с более высокими пиковыми концентрациями фторхинолонов [127] (по отношению к МИК) и аминогликозидов (грамотрицательная бактериемия, нозокомиальная пневмония и другие тяжёлые инфекции) [128]. Для β -лактамов клиническое и микробиологическое излечение связано с более длительным периодом

нахождения АБП в плазме в концентрации, превышающей МИК патогена, особенно у пациентов в критическом состоянии [129].

Оптимальная стратегия дозирования аминогликозидов и фторхинолонов включает достижение максимальных (оптимальных) пиковых концентраций АБП в плазме крови. Для аминогликозидов это может быть легко достигнуто при однократном ежедневном введении. Однократное дозирование даёт сопоставимую клиническую эффективность с возможно сниженной нефротоксичностью по сравнению с многократным режимом ежедневного дозирования [130]. Однократное введение аминогликозидов применяется у пациентов с сохранённой функцией почек. Пациенты с умеренно выраженной хронической почечной недостаточностью получают дозу, эквивалентную таковой при однократном введении, но, как правило, перед следующим введением у них будет более длительный период времени (до 3 дней). Подобный режим дозирования не следует применять у пациентов с тяжёлой почечной дисфункцией, у которых аминогликозид не будет выводиться из организма в течение нескольких дней. Мониторинг концентрации аминогликозидов в этом контексте, в первую очередь, предназначен для обеспечения того, чтобы минимальные терапевтические концентрации препарата обладали минимальной нефротоксичностью. Для фторхинолонов применяется подобный подход, подразумевающий введение нетоксичных доз препарата (например, ципрофлоксацин 600 мг каждые 12 часов или левофлоксацин 750 мг каждые 24 часа) [131].

Ванкомицин – ещё один антибиотик, эффективность которого в определённой степени зависит от концентрации. Так, дозировка до минимальной дозы 15-20 мг/л рекомендуется с целью улучшения проникновения в ткани и оптимизации клинических результатов [132]. Предполагается, что при сепсисе/септическом шоке для быстрого достижения терапевтической концентрации ЛС нагрузочная доза внутривенного введения составляет 25-30 мг/кг (в расчёте на фактическую массу тела). В действительности, нагрузочные дозы АБП с низким объёмом распределения (тейкопланин, ванкомицин, колистин) могут быть оправданы у пациентов в критическом состоянии для более быстрого достижения терапевтической концентрации ЛС [133]. Нагрузочные дозы также рекомендуются для β -лактамов, вводимых в виде непрерывных или длительных инфузий для ускорения накопления ЛС до терапевтического уровня [134]. Примечательно, что на необходимую нагрузочную дозу любого АБП не влияет изменённая функция почек, хотя это может повлиять на кратность введения и/или общую суточную дозу.

Для β -лактамов ключевым фармакодинамическим фактором, коррелирующим с микробиологическим и клиническим ответом, является время, в течение которого концентрация ЛС в плазме выше МИК патогена относительно периода дозирования ($T > \text{МИК}$). Минимальный $T > \text{МИК}$ 60 % обычно достаточен для обеспечения

хорошего клинического ответа при лёгкой и средней степени тяжести заболевания. Тем не менее, оптимальный ответ при тяжёлых инфекциях, в том числе сепсисе, может быть достигнут при $T > \text{МИК } 100\%$ [135]. Самый простой способ повысить $T > \text{МИК}$ – увеличить кратность дозирования при одинаковой общей суточной дозе. Например, пиперациллин/тазобактам можно дозировать в дозе 4,5 г каждые 8 часов или 3,375 г каждые 6 часов для тяжёлых инфекций; при прочих равных условиях, последний вариант достиг бы более высокой $T > \text{МИК}$. Ранее предполагалось, что начальные дозы β -лактамов можно вводить в виде болюса или быстрой инфузии для быстрого достижения терапевтических уровней в крови. Тем не менее, в некоторых авторитетных исследованиях рекомендовалась продлённая инфузия ЛС в течение нескольких часов (что увеличивает $T > \text{МИК}$) вместо стандартных 30 минут после первого введения [136]. Кроме того, некоторые метаанализы предполагают, что длительная/непрерывная инфузия β -лактамов может быть более эффективной, чем прерывистая быстрая инфузия, особенно для относительно устойчивых микроорганизмов и у пациентов с сепсисом [137]. Недавний метаанализ, сравнивающий непрерывную и прерывистую инфузии β -лактамных антибиотиков у пациентов с сепсисом, продемонстрировал преимущество продлённой инфузии над прерывистым введением АБП.

В то время как масса фактических данных поддерживает фармакокинетически оптимизированные стратегии дозирования АБП у пациентов с сепсисом/септическим шоком, на практике этого трудно достичь на индивидуальном уровне без быстрого терапевтического мониторинга концентрации ЛС. Группа тяжелобольных септических пациентов демонстрирует различные физиологические нарушения, которые резко изменяют антимикробную фармакокинетику. К ним относятся нестабильная гемодинамика, повышенный СВ, увеличенный внеклеточный объём, изменённая перфузия почек и печени (влияющие на клиренс ЛС) и уменьшение связывания ЛС из-за сниженного содержания сывороточного альбумина [138]. Кроме того, усиленный почечный клиренс – это недавно описанный феномен, который может привести к снижению концентрации АБП в сыворотке крови на ранней стадии сепсиса [139]. Эти факторы затрудняют индивидуальную оценку оптимальной дозировки препарата у пациентов в критическом состоянии. Основываясь на исследованиях с терапевтическим мониторингом ЛС, у септических пациентов часто встречается как достижение субтерапевтических концентраций АБП в плазме крови (особенно на ранней стадии лечения), так и проявление токсичных свойств ЛС вследствие передозировки [140]. Эти проблемы требуют дополнительных усилий по расширению доступа к терапевтическому мониторингу АБП у пациентов с сепсисом.

7.1.2.4. Длительность проведения антибактериальной терапии.

Рекомендуется деэскалация и/или прекращение эмпирической (в случае отрицательного бактериологического исследования) или этиотропной (положительная культура возбудителя) АБТ в течение первых дней в ответ на клиническое улучшение и/или доказательство разрешения инфекции.

Несмотря на существенное согласие в вопросе необходимости ранней деэскалации АБТ, на сегодняшний день отсутствует единое мнение в отношении точных критериев для её начала. Среди предлагаемых подходов встречается деэскалация, основанная на клиническом улучшении (стабилизация шока, снижение потребности в вазопрессорах и т. д.), разрешении инфекции на основании определения уровня биомаркёров (особенно ПКТ), фиксированной продолжительности комбинированной терапии. Отсутствие консенсуса по критериям деэскалации АБТ отражает недостаточное накопление доказательной базы данных, касающейся этой проблемы.

*Адекватная продолжительность АБТ для большинства инфекций, связанных с сепсисом/септическим шоком, составляет 7-10 дней. Более длительное применение АБП может быть обосновано у пациентов с медленным клиническим ответом на терапию; бактериемией, вызванной *S. aureus*; некоторыми грибковыми и вирусными инфекциями, а также у пациентов с нейтропенией. У определённой категории пациентов возможны более короткие курсы АБТ, к примеру, у больных с быстрым клиническим ответом, а также после адекватной санации источника инфекции. Рекомендуется ежедневная оценка возможности деэскалации АБТ у пациентов с сепсисом/септическим шоком.*

Неоправданно длительное применение АБП наносит ущерб обществу и отдельному пациенту. Для общества чрезмерное использование АБП стимулирует развитие и распространение резистентности [141]. Для отдельных пациентов длительная АБТ связана с развитием некоторых антибиотик-ассоциированных заболеваний, например, псевдомембранозного колита (ПМК), вызванного *C. difficile* [142]. В связи с широким назначением системных АБП и действием ряда других предрасполагающих факторов (внедрение высокотехнологичных агрессивных методов лечения, рост числа иммуносупрессивных пациентов) ПМК в последнее время приобретает всё большую значимость в нозологической структуре ОРИТ и может быть как причиной, так и следствием сепсиса, значительно увеличивая риск летального исхода в случае коморбидности. По этой причине в некоторых современных руководствах по сепсису *C. difficile* рассматривается в числе основных этиологических агентов сепсиса наряду с вышеупомянутой группой ESKAPE.

Хотя индивидуальные особенности пациента влияют на длительность АБТ, в большинстве случаев курс от 7 до 10 дней оказывается достаточным [143]. Последние данные свидетельствуют о том, что некоторые инфекции можно лечить и более короткими курсами, особенно при успешной санации очага [144]. Анализ группы наиболее тяжелобольных пациентов с абдоминальным сепсисом, получавших короткий курс АБТ, не выявил зависимости между клиническими исходами и длительностью АБТ [145]. Продолжительность лечения от 3 до 5 дней была столь же эффективной, как и назначение тех же препаратов до 10 дней. Подобные исследования пациентов с пиелонефритом с или без bacteriemia, неосложнённым целлюлитом, спонтанным бактериальным перитонитом показали схожие результаты [146]. Тем не менее, некоторые ситуации требуют более длительной АБТ, например, в случае медленного клинического ответа, несанированных очагов инфекции, bacteriemia *S. aureus* (особенно *MRSA*), инвазивном кандидозе и других грибковых инфекциях, некоторых вирусных инфекциях (например, при цитомегаловирусе) и иммунологических нарушениях, таких как нейтропения. Несмотря на значительные тенденции к снижению продолжительности АБТ, подобных исследований на группах пациентов с сепсисом/септическим шоком на данный момент недостаточно. В связи с этим, решение об ограничении и прекращении АБТ, в конечном итоге, должно приниматься на основе объективного клинического суждения. Учитывая потенциальный вред неоправданной продолжительности АБТ, рекомендуется ежедневная оценка возможности деэскалации. Исследования показали, что ежедневное возвращение к этому вопросу даёт положительные результаты и связано с улучшением показателей выживаемости [147].

7.2. Стабилизация гемодинамики.

В последние годы подход к проведению инфузионной и вазопрессорной терапии у пациентов с сепсисом/септическим шоком претерпел существенные изменения. Недавние открытия в этой сфере (в частности, теория повреждения гликокаликса, транскапиллярная утечка) выявили недостатки формулы Старлинга, объясняющей законы фильтрации и реабсорбции жидкости в кровеносном русле.

Было замечено, что пациенты, плохо реагирующие на введение жидкости, так же рефрактерны к введению вазопрессорных препаратов. Инфузионная и вазопрессорная терапии, несмотря на кажущиеся различия, имеют общие эффекты: увеличивают преднагрузку, изменяют ёмкость сосудистого русла (хоть и разными путями), восстанавливают микроциркуляцию. Инфузия жидкости и введение вазопрессорных препаратов, преследуя схожие цели, на практике применяются одновременно, усиливая и взаимодополняя эффекты друг друга. В связи с этим, всё чаще в литературе эти понятия упоминаются под общим термином *гемодинамической терапии*.

Септический шок представляет собой дистрибутивный тип шока, который патофизиологически сопровождается рефрактерной вазоплегией и уменьшением ОЦК, в первую очередь, за счёт выхода жидкой части крови в интерстиций. Более того, эта жидкость не является свободной и формирует жидкостные инфильтраты (при нанесении разреза кожи жидкость из прокола не выделяется). Повлиять на такие инфильтраты простым манипулированием давлениями, составляющими основу представлений Старлинга (например, увеличением онкотического давления крови, применением салуретиков), не представляется возможным. Так, фармакокинетически почти не существует различий при медленном введении кристаллоидных и коллоидных растворов. В действительности, все инфузионные препараты (в том числе и альбумин, уносящий с собой связанные АБП и снижающий тем самым их концентрацию в плазме) у пациентов при септическом шоке покидают сосудистое русло. В норме объём интерстиция может в три раза превышать объём сосудистого русла, что крайне важно учитывать при проведении гемодинамической терапии. Существует только два препарата, сохраняющихся в кровеносном русле и не покидающих его при дистрибутивном типе шока: эритроцитарная масса и норадреналин. Поэтому частота применения именно этих препаратов в рекомендациях последних лет возрастает: допустимы более высокие значения гемоглобина при ОД, а также раннее и агрессивное применение вазопрессорных препаратов.

Как упоминалось выше, в патогенезе септического шока одну из главных ролей играет повреждение гликокаликса. Существуют связанные с этим специфические отрицательные эффекты инфузионной терапии:

- развитие отёка органов с нарушением их функции (повреждение почек, ОРДС, развитие абдоминального компартмент-синдрома);
- повышение ЦВД и объёмная перегрузка внутрисосудистого и внесосудистого секторов;
- гемодилюция и нарушение доставки кислорода;
- коагулопатия разведения.

Вазопрессоры лишены этих осложнений, в связи с чем рекомендовано их одновременное применение с инфузионными растворами.

Задержка жидкости является главным патологическим звеном в развитии летального исхода. В недавнем исследовании было показано, что при наборе массы тела, более 10 % от исходной, летальность превышала 50 % [148]. При развитии гипергидратации повреждаются все системы органов: ЦНС (отёк мозга, повышение внутричерепного давления, когнитивная дисфункция, делирий, повышение внутриглазного давления, ОНМК), ЖКТ (формирование асцита, отёк стенки кишки и мальабсорбция, подавление перистальтики, кишечная непроходимость, внутрибрюшная гипертензия, абдоминальный компартмент-синдром, транслокация

бактериальной флоры из кишечника), мочевыделительная система (снижение СКФ, задержка солей и воды, почечный компартмент-синдром), сердце (отёк миокарда, диастолическая дисфункция, рост ЦВД, снижение венозного возврата, перикардальный выпот), лёгкие (отёк лёгких, плевральный выпот, гипоксия и гиперкапния, продлённая ИВЛ и проблемы с её отлучением), печень (застойные явления, нарушение синтетической функции, холестаз, печёночный компартмент-синдром) с развитием поликомпартмент-синдрома.

В связи с риском развития гипергидратации возникла *концепция фазового ведения терапии шока*, включающая 4 последовательные фазы: спасение, оптимизацию, стабилизацию и эвакуацию (от англ. “Rescue, Optimization, Stabilization, Evacuation”, ROSE). Каждая фаза включает разные принципы, цели, ограничения по времени (табл. 21) (рис. 13) [149].

Таблица 21. Характеристики стадий целенаправленной инфузионной терапии.

Характеристика	Стадия			
	R – Rescue	O – Optimization	S – Stabilization	E – Evacuation
Принцип	Спасение жизни	Спасение органной функции	Поддержка органной функции	Восстановление органов
Цель	Коррекция шока	Оптимизация и поддержание перфузии	Нулевой или отрицательный гидробаланс	Мобилизация жидкости
Время	Минуты	Часы	Дни	Дни и недели
Проявления	Тяжёлый шок	Не стабилен	Стабилен	Восстановление
Инфузия	Быстро, болюсно	Титрование, функциональные тесты	Минимальное поддержание	Избегать внутривенного введения

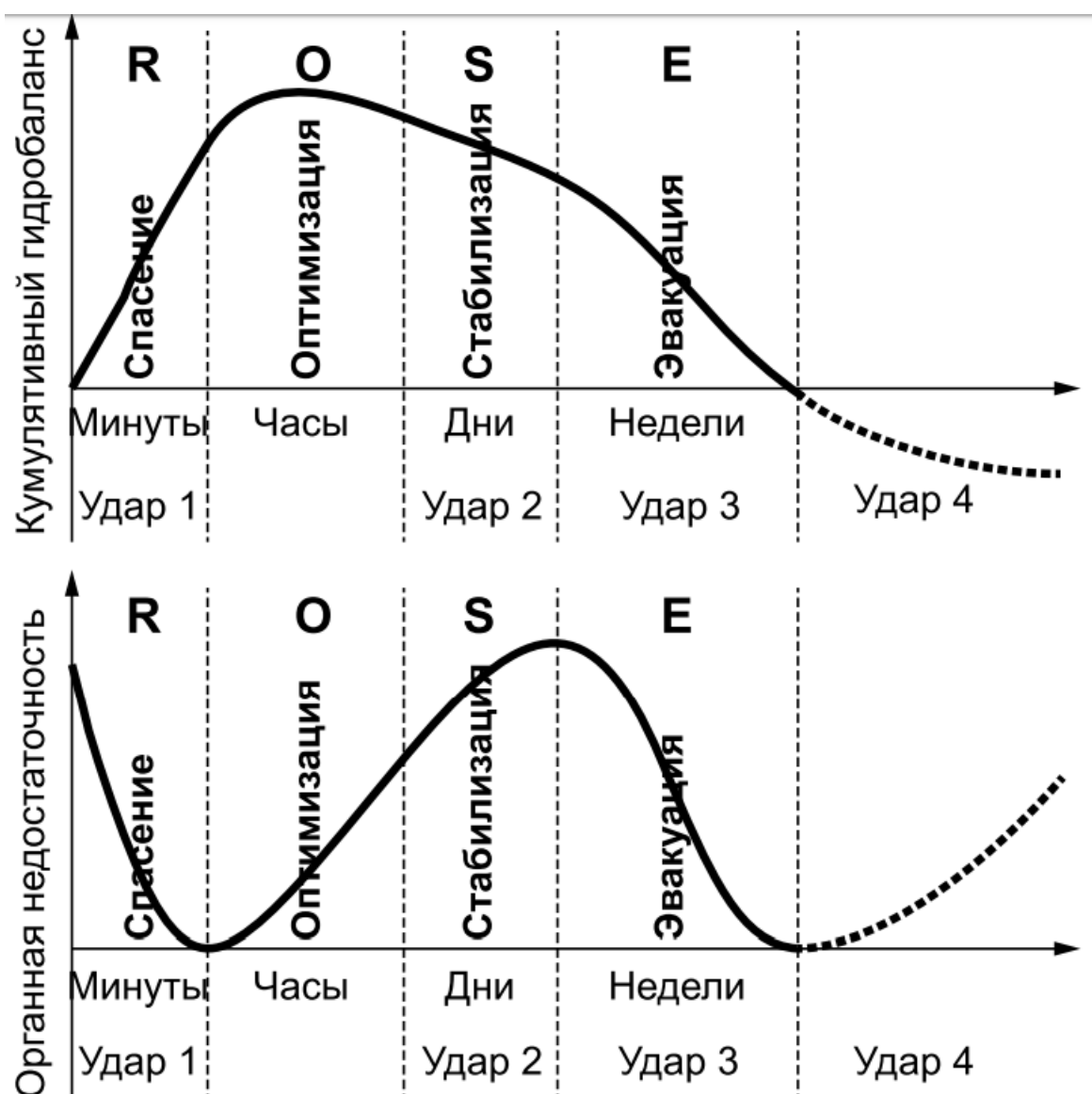


Рисунок 13. Фазовое течение критических состояний и концепция ROSE. «Первый удар» – повреждающий фактор – пусковой фактор шока. «Второй удар» – развитие СПОН. «Третий удар» – синдром «потопа» с развитием системной гипергидратации и отёка органов. «Четвёртый удар» – избыточная стимулированная дегидратация в позднем восстановительном периоде критического состояния.

Рекомендуется использование фиксированных объёмов инфузии для восполнения задокументированных потерь жидкости, ограничение объёма вводимой жидкости и стремление врача к достижению отрицательного гидробаланса по мере стабилизации гемодинамических параметров.

Стадия деэскалации терапии, которая не отражена в имеющихся рекомендациях, является весьма важной, поскольку от неё во многом зависит клинический исход. Так, смертность при септическом шоке зачастую происходит отсроченно, а не в первые сутки. Именно поэтому этой стадии шока необходимо уделять большое внимание. На сегодняшний

день накоплено много данных, указывающих на положительное значение ограничения инфузионной терапии, особенно в случае ОПП и ОРДС. За последние 15 лет объём рекомендуемой жидкости, вводимой в первые 72 часа, уменьшился с 14 литров до 4, а в первые 6 часов интенсивной терапии данный показатель снизился практически в 3 раза при снижении уровня летальности почти в 3 раза [150].

Инфузионная терапия улучшает капиллярный кровоток только в раннюю, но не в позднюю стадию сепсиса. Вводя исходный болюс жидкости, она раскрывает капиллярное русло («капиллярный рекрутмент»), но спустя несколько часов после развития септического шока инфузионная терапия зачастую оказывает уже отрицательный эффект.

Рекомендуется рутинный мониторинг параметров гемодинамики (АД, ЧСС, ЦВД, уровень лактата, перфузия конечностей и т. п.).

Важным параметром гемодинамического мониторинга является центральное венозное давление. ЦВД является результатом взаимодействия венозного возврата и СВ. Увеличение СВ в ответ на инфузионную терапию (закон Франка-Старлинга) и одновременное применение вазопрессоров может сопровождаться парадоксальным снижением ЦВД, неправильной трактовкой лечащими врачами данных показателей и дополнительной гемодинамической нагрузкой. ЦВД выше 8 мм рт. ст. является независимым предиктором летального исхода и риска развития ОПП. В данный момент необходимы дополнительные исследования факта и механизмов влияния сниженного ЦВД на клинический исход септических пациентов.

Несмотря на имеющуюся диагностическую значимость рутинного мониторинга статических параметров гемодинамики (среднее АД, ЦВД, давление заклинивания лёгочной артерии), их определение практически не коррелирует с СВ и не позволяет адекватно оценить состояние волемии, что приводит к гипо- или гиперперфузии пациента. Перед принятием решения о необходимости инфузионной нагрузки важно определить, ответит ли данный пациент на инфузию увеличением СВ или УО. Пациент может быть отнесён к группе реагирующих (от англ. “responder”) (увеличение СВ более чем на 15 %) или не реагирующих (от англ. “non-responder”) на рост преднагрузки. Так, спустя сутки после госпитализации в ОРИТ более 50 % гемодинамически нестабильных пациентов становятся нечувствительными к инфузионной терапии и неспособны ответить даже минимальным увеличением УО. Избыточная волемическая нагрузка в условиях повышенной сосудистой проницаемости при сепсисе может обладать ятрогенными эффектами, особенно при проведении её под контролем ЦВД. В связи с этим в настоящее время в мониторинге волемического статуса определяющее значение имеют динамические параметры оценки, позволяющие оценить ответ пациента на инфузионную терапию.

Тест с инфузионной нагрузкой. Является «золотым стандартом» в выявлении респондеров. Для его проведения пациенту за короткий промежуток времени (5-10 минут) вводится 250 мл (3 мл/кг) коллоидного или 500 мл кристаллоидного раствора. Тест считается положительным при увеличении УО или СВ более чем на 10-15 % от исходного значения.

Коллабирование верхней/нижней полых вен (УЗИ). В основе измерения индексов растяжимости нижней полой вены (dIVC) и спадения верхней полой вены (SVC-CI, cSVC) лежит принцип кардиореспираторных взаимодействий при ИВЛ. Изменения внутригрудного давления при проведении ИВЛ приводят к изменению диаметра полых вен в непосредственной близости к сердцу при условии сниженного ОЦК. Вариабельность диаметра может быть оценена при проведении трансторакальной или чреспищеводной эхокардиографии. Данные показатели с достаточно высокой точностью предсказывают восприимчивость пациента к изменениям преднагрузки и, соответственно, могут быть использованы в качестве предиктора оценки чувствительности к инфузионной терапии. Важными преимуществами этой методики являются её неинвазивность и возможность применения у пациентов с нарушениями ритма сердца.

Вариабельность пульсового давления (ВПД, PPV). ВПД рассчитывается как разность между максимальным и минимальным значениями пульсового давления во время одного цикла дыхания, соотнесённая к среднему значению пульсового давления. ВПД > 13 % позволяет разделить пациентов на респондеров (повышение СВ/УО > 15 %) и нереспондеров с чувствительностью 94 % и специфичностью 96 %.

Вариабельность ударного объёма (ВУО, SVV). ВУО – разность между максимальным и минимальным значениями УО на протяжении одного дыхательного цикла или фиксированного интервала времени, разделённая на среднее значение УО. Значение ВУО > 10 % (9,5-11,5 %) с приемлемой (86 %) чувствительностью и высокой (85 %) специфичностью позволяет прогнозировать повышение СВ в ответ на нагрузку жидкостью.

При измерении ВПД и ВУО есть ряд ограничений. Так, ложноотрицательные результаты отмечены у пациентов с ИВЛ с низкими дыхательными объёмами, абдоминальной гипертензией, открытой грудной клеткой. Ложноположительные результаты описаны при спонтанном дыхании, нарушениях ритма сердца, значимом тахипноэ (ЧСС/ЧД < 3,6), правожелудочковой недостаточности.

Оценка максимальной концентрации CO₂ в конце дыхательного цикла (etCO₂). Транзиторное увеличение EtCO₂ более чем на 5 % от исходного значения (в среднем на 2 и более мм рт. ст.) обладает чувствительностью 71 % при специфичности 100 %. Перед определением необходимо убедиться, что изменения в вентиляции не влияют на интерпретацию результатов.

Тест с пассивным поднятием ног. Является альтернативой тесту с инфузионной нагрузкой и может применяться при высоком риске гипергидратации. Тест заключается в подъёме ножного конца кровати на 45° в течение трёх минут (при отсутствии функциональной кровати возможен подъём нижних конечностей руками, однако следует делать это осторожно, чтобы избежать развития болезненных ощущений у пациента и, как следствие, рефлекторного увеличения СВ). Положительный результат считается при увеличении СВ > 10 %. Максимальный эффект развивается через 60-90 секунд. К ограничениям применения методики можно отнести отсутствие одной или обеих нижних конечностей, выраженную атрофию мышц нижних конечностей, внутрибрюшную и внутричерепную гипертензию.

Окклюзионный тест на выдохе. Повышение внутригрудного давления во время ИВЛ снижает венозный возврат и УО. Кратковременное снижение давления в дыхательном контуре может устранить циклическое уменьшение преднагрузки в левых отделах сердца, имитируя эффекты инфузионной нагрузки. Результаты окклюзионного теста показывают высокую чувствительность и специфичность (91 и 100 % соответственно) в предсказании ответа пациента на инфузионную терапию. Хорошие результаты теста были также продемонстрированы у пациентов с ОРДС и низким комплаенсом дыхательной системы, когда измерение ВПД и ВУО ограничено.

Тот факт, что пациент является чувствительным к инфузионной нагрузке, не говорит о необходимости усиливать инфузионную терапию. Увеличение СВ на фоне инфузионной нагрузки нередко является краткосрочным, а возросший УО возвращается к исходному значению уже через 30-60 минут.

В клинических рекомендациях по лечению сепсиса/септического шока SSC 2016 года появились весьма конкретные рекомендации касательно выбора препаратов для инфузионной терапии и вазопрессорной поддержки. Так, в вопросе выбора раствора для инфузионной терапии предпочтение отдают **растворам кристаллоидов** как на начальном этапе, так и в дальнейшем для восполнения объёма внутрисосудистой жидкости. Рекомендуются болюсное введение растворов (например, по 250-500 мл), в случае отсутствия признаков улучшения циркуляции возможно ограничение последующей инфузии. Адекватным считается использование **альбумина** в качестве адьюванта, в особенности тогда, когда пациенты нуждаются в значительном количестве кристаллоидов (профилактика гипернатриемии и гиперхлоремии). В недавнем исследовании было показано, что использование альбумина для инфузионной терапии при сепсисе в комплексе интенсивной терапии повышало выживаемость пациентов [151].

Окончательно решён вопрос относительно применения препаратов желатина и гидроксиэтилкрахмалов: в метаанализе на 2607 обследованных пациентов с сепсисом при применении крахмалов риск ОПП возрастал на

55 %, а необходимость в ЗПТ на 59 % [152]. В другом исследовании на 10880 пациентов ОРИТ было выявлено повышение риска смерти, ОПП и необходимости применения гемодиализа при использовании гидроксиэтилкрахмалов с различной молекулярной массой [153].

В вазопрессорной терапии препаратом первого выбора является **норадреналин**, показавший наибольшую безопасность в ряде исследований. Он может быть заменён на **допамин** у определённой категории пациентов (пациенты с низким риском тахикардии и абсолютной/относительной брадикардией). С целью уменьшения дозы норадреналина возможно добавление **вазопрессина** и **адреналина**.

Увеличение СВ с целью улучшения доставки кислорода не снижает уровень смертности [154, 155]. Однако у некоторых пациентов с определённым или подозреваемым низким СВ перфузия тканей может быть улучшена при помощи инотропной поддержки **добутамином**. Лучшим способом контроля такой терапии является инвазивный гемодинамический мониторинг.

В качестве клинически эффективного метода коррекции сепсиса на сегодняшний день рассматривается ЛПС-сорбция. В ряде исследований было достигнуто значительное снижение уровня смертности у пациентов с сепсисом/септическим шоком после проведения сеансов селективной сорбции, однако в настоящее время количество исследований остаётся недостаточным, в связи с чем ЛПС-сорбция не была внесена в клинические рекомендации SSC 2016 года.

Таким образом, на сегодняшний день в гемодинамической терапии имеет место смена парадигмы с традиционного инфузионного наполнения сосудистого русла с последующей спонтанной дегидратацией, на сдержанную инфузионную поддержку с последующей стимулированной дегидратацией (отрицательный гидробаланс). Несмотря на то, что клиницисты принимают фазовое течение шока как данность, значение гипергидратации на органную функцию и клинический исход остаётся недооценённым [149].

7.3. Коррекция органной дисфункции.

7.3.1. Острый респираторный дистресс-синдром.

Лечение рестриктивной патологии лёгких, в первую очередь, требует длительного аппаратного замещения. В случае септического шока вопрос о начале ИВЛ, как правило, не возникает. Тем не менее, при сепсисе при рассмотрении показаний к ИВЛ необходима комплексная оценка состояния пациента. В клинической картине учитываются как респираторные симптомы (нарастание одышки, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, усталость пациента, возбуждение или угнетение сознания), так и нереспираторные (тахикардия или брадикардия, артериальная гипер- или гипотензия, холодный липкий пот), а также параметры оксигенации (прогрессирующее снижение $PaO_2 < 60$ мм рт. ст. и $SaO_2 < 90$ % при потоке кислорода через лицевую маску более 5 л/мин);

отрицательная рентгенологическая динамика (прогрессирующее нарастание и усиление билатеральной инфильтрации с уменьшением количества участков «свободной» лёгочной ткани). Позднее начало ИВЛ ведёт к усугублению гипоксии и прогрессированию полиорганной недостаточности [75].

В основе ИВЛ при ОРДС лежит принцип «лёгочно-протективной» вентиляции, подразумевающий обеспечение необходимой оксигенации с минимальными ИВЛ-обусловленными повреждениями.

1. Режим выбора: принудительная вентиляция с контролем инспираторного давления.

Цели ИВЛ при ОРДС:

- $SpO_2 = 88-95 \%$, $PaO_2 = 55-80$ мм рт. ст. при минимально возможных значениях FiO_2 ;
- pH артериальной крови = 7,3-7,45.

2. Минимально возможное давление в дыхательных путях: целевой показатель P_{in} ($P_{control} + PEEP$) < 30 см водн. ст. При низкой эластичности лёгких (в т.ч. сопутствующем ожирении, абдоминальном компартмент-синдроме) допустимо значение $P_{in} \sim 30-35$ см водн. ст.

3. Вентиляция с низким дыхательным объёмом $V_t = 6$ мл/кг идеальной массы тела:

Идеальная масса тела (мужчины) $= 50 + 2,3 * ((\text{рост в см} / 2,54) - 60)$.

Идеальная масса тела (женщины) $= 45 + 2,3 * ((\text{рост в см} / 2,54) - 60)$.

При проведении ИВЛ у пациентов с ОРДС риск баротравмы увеличивается в 1,3 раза на каждый мл/кг дыхательного объёма $V_t > 6$ мл/кг. Может быть необходимо проведение ИВЛ более низкими объёмами (4 мл/кг и ниже), в этом случае возможно развитие гиперкапнии, которую считают допустимой.

4. Подбор PEEP (как правило, ≥ 15 см водн. ст.) с целью ограничения циклов открытия/закрытия альвеол (табл. 22) [156].

Таблица 22. Примерное соотношение величин FiO_2 и PEEP при сепсисе.

FiO_2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0
PEEP, см водн. ст.	5	5-8	8-10	10	10-14	14	16-18	20-24

5. Манёвр раскрытия альвеол (рекрутмент-манёвр)/ПДКВ (PEEP); положение на животе (прон-позиция).

6. Регулярная санация трахеобронхиального дерева, использование «закрытых» аспирационных систем.

7. Синхронизация пациента с респиратором. Не рекомендуется проведение принудительной ИВЛ с использованием глубокой седации/релаксации без особых показаний. Участие пациента в акте дыхания улучшает прогноз при ОРДС [75]. В то же время выраженная

гипоксемия, несмотря на адекватные параметры ИВЛ, может потребовать глубокой седации и, в ряде случаев, миоплегии.

При неэффективности ИВЛ с целью купирования гипоксемии и гиперкапнии может быть показана экстракорпоральная мембранная оксигенация.

7.3.2. Острое повреждение почек.

Алгоритм лечения острого повреждения почек:

1. Пересмотр листа назначений и отмена нефротоксичных препаратов (аминогликозидов, амфотерицина В, НПВС, рентгеноконтрастных средств, ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов, коррекция дозы циклоспорина, отказ от применения препаратов гидроксиэтилкрахмала, декстранов, желатина и т. д.).

2. Исключение обструкции мочевыводящих путей (постренальный тип ОПП не исключён, пока не подтверждено его отсутствие).

3. Оценка волемии и гемодинамики, вазопрессорная поддержка при артериальной гипотензии (целевое среднее АД ≥ 70 мм рт. ст.), мониторинг ЦВД, при необходимости измерение инвазивного АД, по возможности – мониторинг центральной гемодинамики.

«Почечные» дозы допамина ($\sim 0,5$ – 2 мкг/кг/мин) не используются, поскольку допамин не влияет на частоту разрешения ОПП и исход заболевания в целом, но обладает рядом неблагоприятных эффектов.

Применение фуросемида при ОПП подверглось пересмотру: его не назначают с целью профилактики ОПП (он не предотвращает развитие ОПН и не снижает потребность в ЗПТ). Кроме того, он противопоказан при прerenальном и постренальном типах ОПП. Поддержание диуреза при помощи фуросемида без улучшения функции почек может отсрочить начало необходимой ЗПТ. Имеются данные об увеличении летальности и частоты необратимой потери функции почек при использовании петлевых диуретиков [157]. Учитывая тот факт, что связывание фуросемида с белками плазмы достигает 98 %, необходимо принимать во внимание возможное снижение эффективности фуросемида при гипоальбуминемии. В случае упорной олигурии после достижения нормоволемии фуросемид вводят внутривенно в дозе 20 мг, при отсутствии эффекта через 1 час повторно вводят 40–80 мг; затем при отсутствии эффекта ещё через 1 час обеспечивают внутривенную инфузию фуросемида со скоростью 10–20 мг/ч (инфузия фуросемида более эффективна для стимуляции диуреза, чем болюсные введения). При отсутствии эффекта от дальнейшего введения фуросемида следует воздержаться. При анурии введение фуросемида прекращают.

4. Регулярный контроль концентрации креатинина в крови и диуреза.

5. Выявление и лечение осложнений, требующих неотложного лечения: гиперкалиемии, декомпенсированного метаболического ацидоза, гипергидратации, отёка лёгких, ОНГМ.

В случае развития ОПП как компонента СПОН важно своевременно выставить показания к ЗПТ.

Актуальные Клинические Рекомендации KDIGO 2012 г. представлены в **Приложении 2**.

7.4. Поддерживающая терапия.

7.4.1. Нутритивная терапия.

В острой фазе сепсиса/септического шока не рекомендуется проведение парентерального питания, в том числе в качестве дополнения к энтеральному.

Энтеральное питание назначают в течение 24-48 часов после установки диагноза или сразу после стабилизации гемодинамики (адекватное перфузионное давление, стабильные дозы вазопрессоров, нормализация или уменьшение уровня лактата и метаболического ацидоза, среднее АД ≥ 60 мм рт. ст.). Считается, что энтеральное питание поддерживает целостность кишечного эпителия, обеспечивает плотное соединение энтероцитов, стимулирует кровоток, выделение эндогенных трофических веществ (холецистокинин, гастрин, бомбезин, жёлчные соли), поддерживает высоту ворсинок кишечника и общую массу клеток иммунной системы, секретирующих IgA. Для решения о начале энтерального питания не требуется наличие признаков перистальтики кишечника (аускультативные признаки кишечных шумов, наличие стула). Более того, оно само по себе может являться стимулятором работы кишечника, поскольку при отсутствии питательных веществ в кишечнике секреция гормонов-прокинетиков снижается.

Суточная энергетическая потребность составляет 25-30 ккал/кг/сутки.

В начальную фазу сепсиса рекомендовано проводить трофическое питание (10-20 ккал/ч до 500 ккал/сутки), увеличивая объём через 24-48 часов до > 80 % от необходимых потребностей в энергии в течение первой недели.

Потребность в белке составляет 1,2-2 г/кг/сутки (суточная потребность в белках у пациентов в критических состояниях в два раза выше, чем у здоровых людей). В то же время сепсис-ассоциированное нарушение функционирования ЖКТ приводит к снижению усвоения стандартных питательных смесей. В связи с этим особую актуальность при проведении энтерального питания при сепсисе приобретает использование полуэлементных смесей, содержащих белковые гидролизаты и предназначенных для пациентов с нарушением всасывания питательных веществ. Не рекомендуется рутинное использование иммуномодулирующих смесей [158].

7.4.2. Профилактика стрессовых язв.

Повышение продукции соляной кислоты и снижение защитных механизмов слизистой оболочки ЖКТ вследствие системной гипоперфузии приводят к развитию стрессовых язв у септических пациентов. Как было

показано в ряде исследований, развитие стрессовых язв ЖКТ сопровождается значительным повышением вероятности смертельного исхода [159]. В связи с этим пациентам с факторами риска развития кровотечения из желудочно-кишечного тракта рекомендуется превентивное применение ЛС. Основными предикторами развития ЖКК у пациентов, находящихся в критическом состоянии, являются ИВЛ в течение более 48 часов, коагулопатии, сопутствующие заболевания печени, потребность в ЗПТ и иные проявления полиорганной недостаточности [160, 161]. Тем не менее, при отсутствии факторов риска развития ЖКК назначение ЛС не показано, в связи с чем пациентов с сепсисом необходимо периодически оценивать на предмет профилактического назначения ЛС.

В недавнем метаанализе, посвящённом выбору препарата для профилактики стрессовых язв, было показано снижение риска ЖКК при применении **ингибиторов протонной помпы** или **блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов** по сравнению с их отсутствием в листе интенсивной терапии [162]. Сравнительный анализ ЛС этих двух групп продемонстрировал большую эффективность ингибиторов протонной помпы в профилактике стрессовых язв, но в то же время при их применении отмечался более высокий риск развития пневмоний и ПМК (2,2 % против 3,8 %) [163, 164]. Таким образом, на сегодняшний день нет сомнений в эффективности назначения ЛС с целью профилактики стрессовых язв, однако остаётся неопределённость в вопросе препарата выбора.

7.4.3. Профилактика тромбоза глубоких вен.

Частота развития тромбоза глубоких вен у пациентов ОРИТ, согласно некоторым исследованиям, достигает 10 %, тромбоэмболии лёгочной артерии – 2-4 %, а при развитии сепсиса данные значения, вероятно, ещё выше [165, 166]. Применение **низкомолекулярных гепаринов** (НМГ) или **нефракционированных гепаринов** (НФГ) у таких пациентов показало значительное снижение развития как тромбоза глубоких вен, так и тромбоэмболии лёгочной артерии. При сравнительном анализе частота развития тромбоэмболических осложнений была ниже при использовании НМГ, в связи с чем именно эта группа ЛС при отсутствии противопоказаний рекомендуется в первую очередь [167]. Тем не менее, исследования, посвящённые профилактике тромбоза, включали всех пациентов ОРИТ, а не только септических, что требует дополнительных исследований в этой области.

В связи с возможным развитием противопоказаний к использованию НМГ и НФГ при сепсисе (ОПП, ЖКК, выраженная печёночная недостаточность, тромбоцитопения) в настоящее время проводится ряд исследований по эффективности применения механических методов профилактики развития тромбоэмболических осложнений. Так, уже сейчас показан положительный эффект комбинирования фармакологической

коррекции с переменной пневмокомпрессией нижних конечностей и использованием компрессионных чулков с градуированной компрессией, что может иметь большое значение у пациентов с абсолютными противопоказаниями к применению НМГ и НФГ [168].

7.4.4. Контроль и коррекция гликемии.

Инсулинорезистентность пациентов, находящихся в критическом состоянии, является серьёзной проблемой, в связи с чем остаётся актуальным вопрос коррекции уровня глюкозы при сепсисе. Парадоксально, но в одном масштабном исследовании было обнаружено, что интенсивная инсулинотерапия приводила к увеличению уровня смертности, что было связано с частым развитием гипогликемических состояний [169]. В связи с этим в настоящее время начало инсулинотерапии при сепсисе рекомендовано при двукратном последовательном определении уровня глюкозы > 10 ммоль/л, а целевой уровень глюкозы принят равным ≤ 10 ммоль/л [170]. При проведении инсулинотерапии следует избегать гипергликемии, гипогликемии и широких колебаний уровня глюкозы, связанных с более высоким риском летального исхода. Уровень глюкозы следует контролировать каждые 1-2 часа до стабилизации скорости инфузии инсулина, а затем каждые 4 часа. Также следует с осторожностью интерпретировать концентрацию глюкозы в капиллярной крови, особенно у пациентов с септическим шоком, поскольку её значение не всегда коррелирует с уровнем глюкозы в плазме или артериальной крови. Тем не менее, несмотря на более точный результат измерения глюкозы в артериальной крови, лабораторное исследование занимает намного больше времени, чем результаты глюкометра, что может иметь отрицательный эффект.

7.5. Неотложные мероприятия первого часа.

Учитывая тот факт, что верификация сепсиса требует экстренного начала интенсивной терапии, а её запаздывание сильно коррелирует с уровнем смертности, эксперты SSC издаёт комплексы обязательных мероприятий, необходимых к выполнению в первые 3 и 6 часов после начала сепсиса. В 2018 году был предложен набор рекомендаций лечебных мероприятий **первого часа** после выявления сепсиса, представляющий собой комбинированный вариант предыдущих 3 и 6-часовых комплексов [171]:

- измерение уровня лактата. При исходном уровне выше 2 ммоль/л – повторная оценка через 2-4 часа с целью управления эффективностью проводимой терапии;
- забор крови для бактериологического исследования ДО назначения антибиотиков;
- назначение антибиотиков широкого спектра действия;

- быстрое внутривенное введение кристаллоидов в объёме как минимум 30 мл/кг при гипотензии или уровне лактата свыше 4 ммоль/л;
- применение вазопрессоров при гипотензии, сохраняющейся на фоне инфузионной терапии; целевое среднее АД – не ниже 65 мм рт. ст.

7.6. Инфекционный контроль.

Несмотря на значительный прогресс медицины и применение современных лечебно-диагностических технологий, проблема внутрибольничных инфекций остаётся одной из самых актуальных. Распространению инфекций у пациентов в критическом состоянии способствуют ослабленный иммунитет, эмпирическое назначение антибиотиков широкого спектра действия, высокая концентрация медицинского персонала и тесный контакт медицинских работников с пациентами в ОРИТ, большое количество инвазивных манипуляций. Уровень внутрибольничных инфекций в ОРИТ в 10 раз выше, чем в общесоматических отделениях. Особенностью ОРИТ является повышенная устойчивость патогенов к АБП, что приводит к неэффективности традиционной АБТ.

Существующие протоколы лечения сепсиса позволяют снизить уровень смертности до 30 %, однако даже при полном соблюдении всех существующих рекомендаций действия медицинского персонала могут быть сведены на нет отсутствием организации системы инфекционного контроля. С целью снижения распространения поли- и панрезистентных штаммов и развития внутрибольничного сепсиса необходимо внедрение жёсткого инфекционного контроля во всех стационарах Республики Беларусь.

Среди основных принципов инфекционного контроля можно выделить:

- наличие локальных нормативных документов, регламентирующих инфекционный контроль учреждений здравоохранения и его мониторинг;
- стандартные меры предосторожности: гигиена рук медицинского персонала согласно Европейскому стандарту, стерилизация и дезинфекция медицинских материалов [172];
- рациональная АБТ, подразумевающая не только назначение АБП, но и отказ от профилактической АБТ, назначение в строгом соответствии с принципами фармакокинетики и фармакодинамики, непрерывное и профессиональное обучение рациональному применению антибиотиков;
- мультидисциплинарное взаимодействие при лечении пациентов с сепсисом, работа в команде врача интенсивной терапии, клинического фармаколога, хирурга, инфекциониста, врачей лабораторной и функциональной диагностики;
- внедрение локального микробиологического мониторинга в стационарах;

- мониторинг клинического ответа пациентов на АБТ, повторная микробиологическая диагностика не реже чем раз в три дня;
- реализация концепции изоляции пациентов с инфекционными заболеваниями;
- мониторинг состояния здоровья персонала.

Несмотря на значительные успехи в лечении пациентов с сепсисом, на сегодняшний день остаётся ряд проблем, связанных с низкой приверженностью медицинского персонала к соблюдению инфекционного контроля:

- загруженность персонала, (большое количество пациентов, ограниченный ресурс времени), недостаточный кадровый потенциал стационара. В исследованиях было показано, что частота инфекций и уровень смертности в ОРИТ снижаются с увеличением количества медсестёр на одного пациента [173];
- неоправданная экономия средств индивидуальной защиты (масок, перчаток, антисептиков);
- эффект от соблюдения мер инфекционного контроля часто явно не виден, в большинстве случаев он отсроченный;
- ограниченная эффективность существующих методов обучения медперсонала принципам инфекционного контроля;
- недопонимание проблемы госпитальных инфекций и связанные с этим распространённые ошибки медицинского персонала: ненадлежащее состояние ногтей, ношение браслетов, часов, колец; редкое и небрежное мытьё рук, недостаточное оснащение места для их мытья; ношение рабочей одежды в течение нескольких дней.

Ключевые рекомендации в лечении сепсиса и септического шока общества реаниматологов (Society of Critical Care Medicine) и Европейского общества интенсивной терапии (European Society of Intensive Care Medicine) (2016г.):

А. Начальная терапия сепсиса

- Сепсис и септический шок являются неотложными медицинскими состояниями, в связи с чем начальная терапия и реанимационные мероприятия должны начинаться немедленно! (*лучшая практическая рекомендация – BPS*).
- Пациенты с гипоперфузией в течение первых 3 часов реанимационных мероприятий должны получить не менее 30 мл/кг растворов кристаллоидов внутривенно (*сильная рекомендация, низкое качество доказательств*).
- Последующая инфузионная терапия корректируется на основании данных мониторинга состояния гемодинамики (*лучшая практическая рекомендация – BPS*).
- Рекомендуются дальнейшая оценка гемодинамических параметров пациента для определения типа шока, если клиническая картина не позволяет достоверно определить диагноз (*лучшая практическая рекомендация – BPS*).
- У пациентов с признаками септического шока, которым требуется назначение вазопрессоров, исходное целевое среднее АД должно быть 65 мм рт. ст. (*сильная рекомендация, умеренное качество доказательств*).
- Динамические параметры гемодинамики, в отличие от статических могут использоваться в качестве предиктора ответа на инфузионную терапию, там, где это возможно (*слабые рекомендации, низкое качество доказательств*).
- Реанимационные мероприятия пациентов с сепсисом/септическим шоком также должны быть направлены на нормализацию уровня лактата как основного маркера гипоперфузии тканей (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).

В. Скрининг пациентов с сепсисом

- Рекомендуется создание программы по повышению качества оказания медицинской помощи пациентам с сепсисом в лечебных учреждениях, которая бы включала скрининг пациентов с тяжёлыми заболеваниями и у больных из групп риска (*лучшая практическая рекомендация – BPS*).

С. Диагностика сепсиса

- Образцы микробиологических культур (включая кровь) должны быть получены до начала АБТ у пациентов с подозрением на сепсис/септический шок в том случае, если это не существенно откладывает сроки начала АБТ (*лучшая практическая рекомендация – BPS*).

Д. Антибактериальная терапия

- Внутривенное применение АБП должно быть начато сразу после идентификации возбудителя и/или в течение 1 часа после появления первых симптомов сепсиса/септического шока (*сильная рекомендация, умеренное качество доказательств, оценка применима к обоим условиям*).

- Рекомендуются назначение эмпирической АБТ у пациентов с сепсисом/септическим шоком, включающей, по меньшей мере, два класса АБП широкого спектра действия с целью воздействия на больший спектр микроорганизмов или подозреваемых патогенов, в том числе бактерий, грибов и вирусов (*сильная рекомендация, умеренное качество доказательств*).

- Коррекция в виде сужения эмпирической АБТ должна быть произведена в случае идентификации возбудителя и его чувствительности и/или в случае клинического улучшения (*лучшая практическая рекомендация – BPS*).

- Не рекомендуется профилактическое назначение АБП у пациентов с тяжёлыми воспалительными заболеваниями неинфекционного генеза (тяжёлый панкреатит, термические ожоги кожи и т. д.) (*лучшая практическая рекомендация – BPS*).

- Стратегия дозирования АБП должна быть основана на общепринятых фармакокинетических/фармакодинамических принципах, а также с учётом функций органов и некоторых особенностей АБП у пациентов с сепсисом или септическим шоком (*лучшая практическая рекомендация – BPS*).

- В случае септического шока начальная эмпирическая комбинированная АБТ (с использованием, по меньшей мере, двух антибиотиков разных классов) должна быть направлена на более вероятный спектр возбудителей (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).

- В рутинной практике клинических отделений не рекомендуется комбинированная АБТ нейтропенической лихорадки/бактериемии (*сильная рекомендация, умеренное качество доказательств*).

- Не рекомендуется использовать комбинированную АБТ для постоянного лечения большинства других серьёзных инфекций, включая

бактериемию и сепсис без признаков шока (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).

- В случае, когда первоначально для лечения септического шока использовалась комбинированная АБТ, рекомендуется её деэскалация или прекращение в течение первых нескольких дней в ответ на клиническое улучшение и/или доказательство разрешения инфекции. Это относится как к этиотропной (положительная культура возбудителя), так и к эмпирической (в случае негативного бактериологического исследования) АБТ (*лучшая практическая рекомендация – BPS*).

- Адекватная продолжительность АБТ для большинства инфекций, связанных с сепсисом/септическим шоком составляет 7-10 дней (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).

- Более длительное применение АБП может быть обосновано у больных с медленным клиническим ответом на терапию; бактериемией, вызванной *S. aureus*; некоторыми грибковыми и вирусными инфекциями, а также у больных с нейтропенией (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).

- У определенной категории пациентов возможны более короткие курсы АБТ, к примеру, у больных с быстрым клиническим ответом, а также после адекватной санации источника инфекции в случае абдоминального/мочевыводящего сепсиса или при неосложнённом пиелонефрите (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).

- Рекомендуется ежедневная оценка возможности деэскалации АБТ у пациентов с сепсисом/септическим шоком (*лучшие практические рекомендации – BPS*).

- Уровень ПКТ можно использовать для оценки продолжительности АБТ у пациентов с сепсисом (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).

- Уровень ПКТ может использоваться как предиктор отмены эмпирической АБТ у пациентов, у которых первоначально были симптомы сепсиса, однако данных за локализованную инфекцию обнаружено не было (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).

Е. Санация источника инфекции

- Рекомендуется, чтобы у пациентов с сепсисом/септическим шоком был определён и санирован конкретный анатомический источник инфекции и чтобы все необходимые мероприятия по санации этого источника были предприняты, как только диагноз будет установлен (*лучшие практические рекомендации – BPS*).

- Рекомендуется немедленное удаление любых внутрисосудистых устройств, которые могут служить возможной причиной септического заражения, но только после того, как будет

установлено другое внутрисосудистое устройство (*лучшие практические рекомендации – BPS*).

Ф. Инфузионная терапия

- Рекомендуется, чтобы инфузионная терапия не прерывалась до тех пор, пока в этом будет необходимость с точки зрения поддержания основных параметров гемодинамики на достаточном уровне и их улучшения в динамике (*лучшие практические рекомендации – BPS*).

- В качестве выбора инфузионной терапии предпочтение следует отдавать растворам кристаллоидов как на начальном этапе терапии сепсиса/септического шока, так и в дальнейшем, для восполнения объёма внутрисосудистой жидкости (*сильная рекомендация, умеренное качество доказательств*).

- Возможно использование других сбалансированных растворов кристаллоидов или физиологического раствора в качестве инфузионной терапии у пациентов с сепсисом/септическим шоком (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).

- Разрешено использование альбумина в качестве основного дополнения к растворам кристаллоидов на этапе инфузионной терапии у пациентов с сепсисом/септическим шоком для восполнения объёма внутрисосудистой жидкости, в особенности тогда, когда больные нуждаются в значительном количестве кристаллоидов (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).

- Не рекомендуется использовать гидроксипроксиэтилкрахмал для замещения объёма внутрисосудистой жидкости у пациентов с сепсисом/септическим шоком (*сильная рекомендация, высокое качество доказательств*).

- Следует использовать преимущественно растворы кристаллоидов по сравнению с желатином в инфузионной терапии сепсиса/септического шока (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).

Г. Вазопрессорная поддержка

- Норадреналин является препаратом выбора первой линии вазопрессоров (*сильная рекомендация, умеренное качество доказательств*).

- Возможно добавление как вазопрессина (до 0,03 ед/мин) (*слабая рекомендация, умеренное качество доказательств*) так и адреналина (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*) к норадреналину с целью повышения среднего артериального давления до целевого уровня, а также добавление вазопрессина (до 0,03 ед/мин) (*слабая рекомендация, умеренное качество доказательств*) с целью уменьшения дозы норадреналина.

- В качестве альтернативы норадреналину только у определённой категории пациентов (например, у больных с низким

риском тахикардии и абсолютной/относительной брадикардией) в качестве вазопрессорного препарата может быть рекомендован допамин (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).

- Не рекомендуется использовать низкие дозы допамина для сохранения функции почек (*сильная рекомендация, высокое качество доказательств*).

- Рекомендовано использование добутамина в случае сохранения стойкой гипоперфузии тканей, несмотря на адекватную инфузионную терапию и использование вазопрессорных препаратов (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).

- Все пациенты, которые нуждаются в назначении вазопрессоров, должны иметь артериальный доступ (катетер) в сроки, когда это возможно и при наличии ресурсов (*слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств*).

Н. Кортикостероидная терапия

- У пациентов с септическим шоком не рекомендуется использовать гидрокортизон внутривенно, в случае, когда для стабилизации гемодинамики достаточно адекватной водной нагрузки и вазопрессорной терапии. Когда, несмотря на проводимые мероприятия, стабилизация не наступает, возможно, назначение гидрокортизона в дозе 200 мг/день (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).

І. Гемотрансфузия

- У взрослых пациентов гемотрансфузия эритроцитов рекомендуется только в случае снижения уровня гемоглобина < 70 г/л при условии отсутствия других отягощающих состояний, таких как ишемия миокарда, тяжёлая гипоксемия или острая кровопотеря (*сильная рекомендация, высокое качество доказательств*).

- Не рекомендуется использовать эритропоэтин для лечения анемии, ассоциированной с сепсисом (*сильная рекомендация, умеренное качество доказательств*).

- Не рекомендуется применение свежезамороженной плазмы для коррекции отклонений в свёртывающей системе крови при отсутствии кровотечения или планируемых инвазивных вмешательств (*слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств*).

- Профилактическая трансфузия тромбоцитов показана, когда их уровень $> 10 \cdot 10^9$ /л при отсутствии явных признаков кровотечения или, когда их уровень $> 20 \cdot 10^9$ /л у пациентов с высоким риском развития кровотечения. Более высокий уровень тромбоцитов в крови $> 50 \cdot 10^9$ /л является допустимым при активном кровотечении, хирургических операциях или инвазивных вмешательствах (*слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств*).

Ж. Иммуноterapia

- Не рекомендуется использование внутривенного введения иммуноглобулинов у пациентов с сепсисом/септическим шоком (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).

З. Гемосорбция

- Никаких рекомендаций касательно гемосорбции нет.

И. Антикоагулянтная терапия

- Не рекомендуется использовать антитромбин в терапии сепсиса/септического шока (*сильная рекомендация, умеренное качество доказательств*).
- Нет рекомендаций по применению тромбомодулина или гепарина в терапии сепсиса/септического шока.

К. Искусственная вентиляция лёгких

- При ОРДС у взрослых рекомендуется использовать целевой дыхательный объём 6 мл/кг массы тела по сравнению с 12 мл/кг массы тела (*сильная рекомендация, высокое качество доказательств*).
- У взрослых при тяжёлом ОРДС, вызванном сепсисом, рекомендуется использовать верхний предел давления плато, равный 30 см H₂O, по сравнению с более высоким давлением плато (*сильная рекомендация, умеренное качество доказательств*).
- Рекомендуется использовать высокое ПДКВ по сравнению с низким ПДКВ у взрослых со средним/тяжёлым ОРДС, вызванном сепсисом (*слабая рекомендация, умеренное качество доказательств*).
- У взрослых пациентов рекомендуется применение «манёвра открытия альвеол» с тяжёлым ОРДС, вызванным сепсисом (*слабая рекомендация, умеренное качество доказательств*).
- Для пациентов с тяжёлым ОРДС, вызванном сепсисом, оптимальным является прон-позиция по сравнению с положением на спине и соотношением PaO₂/FiO₂ < 150 мм рт. ст. (*сильная рекомендация, умеренное качество доказательств*).
- Не рекомендуется использовать высокочастотную ИВЛ у взрослых с ОРДС, вызванном сепсисом (*сильная рекомендация, умеренное качество доказательств*).
- Нет рекомендаций по использованию неинвазивной ИВЛ у взрослых пациентов с ОРДС, вызванном сепсисом.
- Рекомендуется использовать миорелаксанты в течение ≤ 48 часов у взрослых больных с ОРДС, вызванном сепсисом, и при соотношении PaO₂/FiO₂ < 150 мм рт. ст. (*слабая рекомендация, среднее качество доказательств*).

- Рекомендуется назначение консервативной инфузионной терапии у пациентов с установленным диагнозом ОРДС, вызванном сепсисом, у которых нет признаков тканевой гипоперфузии (*сильная рекомендация, умеренное качество доказательств*).
- Не рекомендуется использование β_2 -агонистов в терапии ОРДС, вызванном сепсисом, при отсутствии симптомов бронхоспазма (*сильная рекомендация, умеренное качество доказательств*).
- В рутинной практике не рекомендуется установка катетера в лёгочную артерию у пациентов с ОРДС, вызванном сепсисом (*сильная рекомендация, высокое качество доказательств*).
- Рекомендуется использовать низкий дыхательный объём по сравнению с высоким у пациентов с дыхательной недостаточностью, вызванной сепсисом, но без симптомов ОРДС (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).
- С целью профилактики аспирации, а также для предотвращения развития вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов, находящихся на ИВЛ, рекомендуется положение лёжа с приподнятым головным концом от 30 до 45 градусов (*сильная рекомендация, низкое качество доказательств*).
- Рекомендуются тренировки со спонтанным дыханием пациентам с сепсисом, которые находятся на ИВЛ, но которые готовы к отлучению от неё (*сильная рекомендация, высокое качество доказательств*).
- Рекомендуется использовать протокол отлучения от аппаратной ИВЛ у пациентов с дыхательной недостаточностью, вызванной сепсисом, которые готовы к отлучению (*сильная рекомендация, умеренное качество доказательств*).

Н. Седация и анальгезия

- У пациентов с сепсисом на аппаратной ИВЛ рекомендуется минимизировать пролонгированную или интермиттирующую седацию, нацеленную на конкретные точки титрования (*лучшая практическая рекомендация – BPS*).

О. Мониторинг уровня глюкозы

- В отделении интенсивной терапии у пациентов с сепсисом рекомендуется использовать запрототолированный подход контроля уровня глюкозы в крови, – в случае, когда гликемия при двукратно выполненном анализе составляет > 10 ммоль/л, рекомендуется начало инъекций инсулина. Такой подход позволит удерживать верхний уровень глюкозы в крови ≤ 10 ммоль/л, а не $\leq 6,1$ ммоль/л (*сильная рекомендация, высокое качество доказательств*).
- Контроль гликемии рекомендуется проводить каждые 1-2 часа, пока уровень глюкозы и скорость инфузии инсулина не будут стабильно

устойчивыми, затем каждые 4 часа у пациентов, получающих инфузию инсулина (*лучшая практическая рекомендация – BPS*).

- Интерпретация уровня глюкозы по анализу капиллярной крови должна выполняться с осторожностью, так как такие измерения могут неточно отражать истинный уровень гликемии, как в артериальной крови, так и в плазме (*лучшая практическая рекомендация – BPS*).

- В случае, когда у пациента есть артериальный доступ (катетер) для определения уровня глюкозы, рекомендуется использовать артериальную, а не капиллярную кровь (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).

Р. Заместительная почечная терапия

- У пациентов с сепсисом и/или ОПП возможно применение как пролонгированных, так и интермиттирующих методов ЗПТ (*слабая рекомендация, умеренное качество доказательств*).

- У пациентов с сепсисом и нестабильной гемодинамикой с целью контроля за гидробалансом рекомендуется использовать методы пролонгированной ЗПТ (*слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств*).

- У пациентов с сепсисом и/или ОПП, в случае, когда кроме высокого уровня креатинина и олигоурии, нет других показаний к диализу, применение ЗПТ не рекомендовано (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).

Q. Стабилизация кислотно-основного состояния

- Использование бикарбоната натрия не рекомендуется для улучшения гемодинамики или снижения потребности в вазопрессорах у пациентов с лактоацидозом, при $pH \geq 7,15$, вызванной гипоперфузией (*слабая рекомендация, среднее качество доказательств*).

R. Профилактика венозных тромбозов

- Для профилактики венозных тромботических осложнений (ВТЭО) рекомендовано использование как НФГ, так и НМГ, при условии отсутствия противопоказаний к их применению (*сильная рекомендация, среднее качество доказательств*).

- Для профилактики ВТЭО наибольшее предпочтение отдаётся НМГ, по сравнению с НФГ, при условии отсутствия противопоказаний к применению первых (*сильная рекомендация, умеренное качество доказательств*).

- Рекомендовано использование механической профилактики ВТЭО, когда фармакологическая противопоказана (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).

S. Профилактика стрессовых язв

- Профилактику стрессовых язв рекомендуется проводить пациентам с сепсисом/септическим шоком с высоким риском развития ЖКК (*сильная рекомендация, низкое качество доказательств*).
- Для профилактики стрессовых язв рекомендуется использовать как антагонисты протонной помпы, так и антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).
- Не рекомендуется проводить профилактику стрессовых язв при отсутствии факторов риска развития ЖКК (*лучшая практическая рекомендация – BPS*).

T. Нутритивная терапия

- Не рекомендуется использовать только парентеральное питание или комбинация его с энтеральным у пациентов с сепсисом/септическим шоком, которые могут питаться энтерально (*сильная рекомендация, среднее качество доказательств*).
- Не рекомендуется использовать только парентеральное питание или его комбинации с энтеральным (а как можно скорее начать внутривенную инфузию глюкозы и пытаться наладить энтеральное питание) в течение первых 7 дней у пациентов с сепсисом/септическим шоком, для которых ранее энтеральное питание представлялось невозможным (*сильная рекомендация, среднее качество доказательств*).
- Рекомендуется начинать раннее энтеральное питание, а не только внутривенную инфузию глюкозы у пациентов с сепсисом/септическим шоком, которые могут питаться энтерально (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).
- Рекомендуется применять либо раннее низкокалорийное или раннее полное энтеральное питание у пациентов с сепсисом/септическим шоком; если низкокалорийное питание было изначально, то питание должно изменяться в соответствии с пищевой толерантностью пациента (*слабая рекомендация, умеренное качество доказательств*).
- Не рекомендуется использовать омега-3 жирные кислоты в качестве иммунной добавки у пациентов с сепсисом/септическим шоком (*сильная рекомендация, низкое качество доказательств*).
- Не рекомендуется рутинное измерение остаточного объема желудка у пациентов с сепсисом/септическим шоком (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*). Тем не менее, измерение остаточного объема желудка у пациентов с нарушением всасывания продуктов пищеварения, или имеющих высокий риск аспирации желудочного содержимого, допускается (*слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств*). Примечание: эта рекомендация

относится к пациентам с сепсисом/септическим шоком не хирургического профиля.

- Рекомендуется использовать прокинетики при нарушении всасывания пищи у пациентов с сепсисом/септическим шоком и *(слабая рекомендация, низкое качество доказательств)*.

- Рекомендуется устанавливать интестинальный зонд у пациентов с сепсисом/септическим шоком при нарушении всасывания компонентов пищи или при высоком риске аспирации желудочного содержимого *(слабая рекомендация, низкое качество доказательств)*.

- Не рекомендуется использовать внутривенное введение селена в лечении сепсиса и септического шока *(сильная рекомендация, умеренное качество доказательств)*.

- Не рекомендуется использовать аргинин в лечении сепсиса и септического шока *(слабая рекомендация, низкое качество доказательств)*.

- Не рекомендуется использовать глутамин в лечении сепсиса и септического шока *(сильная рекомендация, умеренное качество доказательств)*.

- Нет никаких рекомендаций по использованию карнитина в лечении сепсиса и септического шока.

**Клинические практические рекомендации KDIGO
(Kidney Disease: Kidney Disease Improving Global Outcomes)
по острому повреждению почек (2012г.):**

1. Определение ОПП.

1.1 ОПП определяется как: *(нет степени)*

- повышение сывороточного креатинина на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 часов; или
- повышение сывороточного креатинина до $\geq 1,5$ раз по сравнению с исходным уровнем (если это известно или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней); или
- объём мочи $< 0,5$ мл/кг/час за 6 часов.

1.2 Стадии ОПП в зависимости от тяжести выделяются в соответствии со следующими критериями (табл. 1). *(нет степени)*

Таблица 1. Стадии ОПП.

Стадия	Уровень креатинина в сыворотке крови	Объём выделяемой мочи
1	1,5-1,9 раза выше исходного или ИЛИ повышение на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л)	$< 0,5$ мл/кг/час за 6-12 часов
2	в 2,0-2,9 раза выше исходного	$< 0,5$ мл/кг/час за ≥ 12 часов
3	в 3,0 раза выше исходного ИЛИ повышение до $\geq 4,0$ мг/дл ($353,6$ мкмоль/л) ИЛИ начало ЗПТ ИЛИ у больных < 18 лет, снижение рСКФ до < 35 мл/мин/1,73м ²	$< 0,3$ мл/кг/час за ≥ 24 часа ИЛИ анурия в течение ≥ 12 часов

1.3 Причина ОПП должна быть установлена во всех случаях, когда это возможно. *(нет степени)*

1.4 Рекомендуются разделять пациентов на группы в соответствии со степенью риска развития ОПП в зависимости от предрасполагающих факторов и воздействий, которым они подвергаются. *(1B)*

1.5 Ведение больных должно осуществляться в зависимости от предрасполагающих факторов и воздействий, которым они подвергаются, для снижения риска развития ОПП. *(нет степени)*

1.6 Следует тщательно мониторировать пациентов с риском развития ОПП, контролируя уровень сывороточного креатинина и измеряя объём мочи. *(нет степени)*. Частоту и продолжительность мониторинга следует определять индивидуально в зависимости от степени риска и конкретной клинической ситуации. *(нет степени)*

1.7 Пациенты должны быть незамедлительно обследованы на предмет выявления причины ОПП, причем особенный акцент должен быть сделан на установление обратимых причин. *(нет степени)*

1.8 У пациентов с ОПП необходимо измерять уровень сывороточного креатинина и объём выделяемой мочи для определения стадии (степени тяжести) почечного повреждения в соответствии с Рекомендацией 1.2. *(нет степени)*

1.9 Ведение больных с ОПП должно осуществляться в соответствии со стадией повреждения и его этиологией (табл. 2). *(нет степени)*

Таблица 2. Тактика ведения больных в зависимости от стадии ОПП. Штриховкой обозначен приоритет действия – интенсивность штриховки означает действия, необходимые для всех стадий, при этом градация интенсивности штриховки означает повышение приоритета.

Повышение риска	1	2	3
Прекращение действия всех возможных нефротоксичных агентов			
Обеспечение объёмного статуса и перфузионного давления			
Обеспечение функционального гемодинамического мониторинга			
Контроль креатинина плазмы крови и объёма мочи			
Избегать гипергликемии			
Рассмотрение возможности применения альтернативных (рентгенконтрастных) методов диагностики			
		Неинвазивные методы обследования	
		Решение вопроса об инвазивных методах обследования	
		Изменение дозы лекарственных препаратов	
		Решение вопроса о начале ЗПТ	
		Решение вопроса о переводе больного в ОРИТ	
		Избегать подключичных катетеров (по возможности)	

1.10 Пациенты с ОПП должны наблюдаться в течение 3 месяцев на предмет оценки степени восстановления функции почек, повторного эпизода ОПП или ухудшения течения имевшей место прежде хронической болезни почек. *(нет степени)*

2. Профилактика и лечение ОПП.

2.1 При отсутствии геморрагического шока у пациентов с ОПП или риском развития ОПП, в качестве начальной терапии для поддержания внутрисосудистого объёма предлагается использование изотонических растворов кристаллоидов, а не растворов коллоидов (альбумин или крахмал). (2B)

2.2 У пациентов с сосудистым шоком при наличии ОПП или риска развития ОПП рекомендуется использование вазопрессоров в комбинации с растворами. (1C)

2.3 У пациентов с высоким риском при подготовке к оперативному вмешательству (2C) и у больных с септическим шоком (2C) с целью предотвращения развития или усугубления ОПП предлагается поддержание параметров оксигенации и гемодинамики согласно протоколам.

2.4 У пациентов в критическом состоянии предлагается проведение инсулинотерапии, направленной на поддержание целевого уровня глюкозы плазмы крови: 110-149 мг/дл (6,1-8,3 ммоль/л). (2C)

2.5 У больных с любой стадией ОПП предлагается обеспечение общего поступления калорий на уровне 20-30 ккал/кг/сут. (2C)

2.6 Предлагается избегать ограничения поступления белка для предотвращения или отсрочки начала ЗПТ. (2D)

2.7 Предлагается назначение 0,8-1,0 г/кг/сут белка пациентам с ОПП, не нуждающимся в диализе и без признаков гиперкатаболизма, (2D), 1,0-1,5 г/кг/сут пациентам с ОПП, получающим ЗПТ (2D), и вплоть до 1,7 г/кг/сут максимально – пациентам, получающим продленную ЗПТ и больным с гиперкатаболизмом. (2D)

2.8 У пациентов с ОПП предлагается осуществление преимущественно энтерального питания. (2C)

2.9 Рекомендуется не использовать диуретики для предотвращения развития ОПП. (1B)

2.10 Предлагается не использовать диуретики для лечения ОПП, за исключением случаев объёмной перегрузки. (2C)

2.11 Рекомендуется не использовать низкие дозы допамина для предотвращения или лечения ОПП. (1A)

2.12 Предлагается не использовать фенолдопам для предотвращения или лечения ОПП. (2C)

2.13 Предлагается не применять предсердный натрийуретический пептид для предотвращения (2C) или лечения (2B) ОПП.

2.14 Рекомендуется не применять рекомбинантный человеческий инсулиноподобный фактор роста-1 для предотвращения или лечения ОПП. (1B)

2.15 Предлагается рассмотрение однократного использования теofilлина у новорождённых с тяжёлой перинатальной асфиксией, имеющих высокий риск развития ОПП. (2B)

2.16 Предлагается не использовать аминогликозиды для лечения инфекций, за исключением ситуаций, когда недоступны альтернативные менее нефротоксичные препараты. (2A)

2.17 У пациентов с нормальной функцией почек и в стабильном состоянии предлагается назначение аминогликозидов в однократной суточной дозе, а не режимы введения препарата несколько раз в день. (2B)

2.18 Рекомендуются мониторинг концентрации аминогликозидов в плазме крови в тех случаях, когда используется многократное введение препаратов в течение более 24 часов. (1A)

2.19 Предлагается мониторинг концентрации аминогликозидов в плазме крови в тех случаях, когда терапия этими препаратами с однократным введением в течение суток продолжается более чем 48 часов. (2C)

2.20 В тех случаях, когда это возможно и оправдано, предлагается местное применение аминогликозидов (т.е. в виде дыхательных аэрозолей, местных инстилляций), а не внутривенное их введение. (2B)

2.21 Предлагается использование амфотерицина В в виде липидного комплекса, а не стандартную форму этого препарата. (2A)

2.22 При лечении системных микозов или паразитарных инфекций рекомендуется использование азольных противогрибковых препаратов и/или эхинокандиновых препаратов, а не стандартный амфотерицин В, если при этом может быть достигнут сопоставимый терапевтический эффект. (1A)

2.23 Предлагается не считать выполнение аорто-коронарного шунтирования на работающем сердце тактикой выбора только на основании снижения риска развития интраоперационного ОПП или возникновения необходимости в ЗПТ. (2C)

2.24 Предлагается не использовать N-ацетилцистеин для предотвращения развития ОПП у пациентов в критическом состоянии с гипотензией. (2D)

2.25 Рекомендуются не использовать N-ацетилцистеин перорально или внутривенно для предотвращения развития послеоперационного ОПП. (1A)

3. ОПП, индуцированное применением рентгеноконтрастных препаратов (КИ-ОПП).

3.1 Диагностика ОПП и определение стадии ОПП после внутрисосудистого введения контрастных препаратов должны осуществляться в соответствии с Рекомендациями 1.1-1.2. *(нет степени)*

3.2 При ухудшении функции почек после введения контрастных препаратов необходимо обследовать пациентов на предмет выявления КИ-ОПП а также других причин развития ОПП. *(нет степени)*

3.3 У всех больных, которым планируется проведение процедур с внутрисосудистым (внутривенным или внутриаартериальным) введением йодсодержащих контрастных веществ, необходимо оценивать риск

развития КИ-ОПП и проводить обследование на предмет наличия предсуществующего нарушения функции почек (*нет степени*).

3.4 Следует рассмотреть возможность использования других визуализирующих методов диагностики у пациентов с высоким риском развития КИ-ОПП. (*нет степени*).

3.5 Необходимо использовать минимально возможную дозу контрастных препаратов у пациентов с высоким риском развития ОПП. (*нет степени*).

3.6 Рекомендуются использование преимущественно изоосмолярных и низкоосмолярных йодсодержащих контрастных веществ у пациентов с риском развития КИ-ОПП. (*IB*)

3.7 У пациентов с риском КИ-ОПП рекомендуется внутривенное восполнение объёма физиологическим раствором натрия или растворами натрия бикарбоната, проведение инфузионной терапии предпочтительней, чем отказ от неё. (*1A*)

3.8 Рекомендуются не ограничиваться только энтеральным введением жидкости больным с риском развития КИ-ОПП. (*1C*)

3.9 У пациентов с повышенным риском развития КИ-ОПП предлагается использование пероральной терапии N-ацетилцистеином в сочетании с внутривенным введением изотонических растворов кристаллоидов. (*2D*)

3.10 Рекомендуются не использовать теофиллин для предотвращения КИ-ОПП. (*2C*)

3.11 Рекомендуются не использовать фенолдопам для предотвращения КИ-ОПП. (*IB*)

3.12 У пациентов с повышенным риском развития КИ-ОПП предлагается не использовать в профилактических целях (для удаления контрастных препаратов) интермиттирующий гемодиализ (ИГД) или гемофильтрацию (ГФ). (*2C*)

4. Диализная терапия ОПП.

4.1 ЗПТ должна быть начата немедленно, как только выявляются опасные для жизни нарушения водного и электролитного баланса, а также кислотно-щелочного равновесия. (*нет степени*)

4.2 Решение о начале ЗПТ должно приниматься не только на основании показателей мочевины и креатинина плазмы крови, но, в большей мере, на оценке динамики лабораторных данных и на основании всестороннего анализа клинической ситуации в целом. (*нет степени*)

4.3 ЗПТ следует прекращать, если она более не требуется, или в тех случаях, когда функция почек восстановилась до уровня, соответствующего потребностям пациента, или когда ЗПТ более не согласуется с целями терапии. (*нет степени*)

4.4 Предлагается не использовать диуретики для ускорения восстановления функции почек или для уменьшения длительности и частоты процедур ЗПТ. (*2B*)

4.5 Решение об антикоагулянтной терапии при проведении ЗПТ у пациентов с ОПП должно основываться на оценке потенциального риска и пользы антикоагулянтов. *(нет степени)*.

4.6 Рекомендуются использование антикоагулянтов при проведении ЗПТ у больных с ОПП, не имеющих повышенного риска кровотечений или нарушений свёртывания и не получавших (к моменту начала ЗПТ) системную антикоагулянтную терапию. *(1B)*

Для больных без высокого риска кровотечения или нарушений коагуляции и не получающих эффективную системную антикоагулянтную терапию предлагается следующее:

4.7 Для антикоагулянтной терапии при проведении интермиттирующей ЗПТ рекомендуется использование НФГ или НМГ (предпочтительней, чем другие антикоагулянты). *(1C)*

4.8 При продлённой ЗПТ предлагается использование регионарной антикоагулянтной терапии цитратом (предпочтительней, чем применение гепарина) для тех больных, кто не имеет противопоказаний для введения цитрата. *(2B)*

4.9 У пациентов, имеющих противопоказания для введения цитрата, предлагается использование НФГ или НМГ при проведении ПЗПТ (предпочтительней, чем другие антикоагулянты). *(2C)*

Для пациентов с повышенным риском кровотечения, не получающим антикоагулянты, для проведения антикоагулянтной терапии при ЗПТ предлагается следующее:

4.10 Использование регионарной цитратной антикоагуляции (предпочтительней, проведение ПЗПТ без антикоагулянтной терапии) для тех больных, кто не имеет противопоказаний для введения цитрата. *(2C)*

4.11 Предлагается избегание применения регионарной гепаринизации при проведении ПЗПТ у пациентов с повышенным риском кровотечения. *(2C)*

4.12 У пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ) любое введение гепарина должно быть прекращено. Этим больным рекомендуется использование прямых ингибиторов тромбина (таких как арготромбан) или ингибиторов фактора X-а (таких как данапароид или фондапаринукс). Использование этих препаратов при ГИТ предпочтительней, чем применение других антикоагулянтов или чем проведение ЗПТ без антикоагуляции. *(1A)*

4.13 У пациентов с ГИТ, не имеющих тяжёлой печёночной недостаточности, при проведении ЗПТ предлагается использование арготромбана (предпочтительней, чем другие ингибиторы тромбина или ингибиторы фактора X-а). *(2C)*

4.14 Предлагается начинать проведение ЗПТ пациентам с ОПП через стандартный центральный венозный двухпросветный катетер

(предпочтительней, чем использование в качестве первого доступа туннельного манжеточного катетера). (2D)

4.15 При выборе точки для имплантации диализного катетера рекомендуется выбирать вены в следующем порядке: (нет градации):

- в первую очередь – правая яремная вена;
- во вторую очередь – бедренная вена;
- в третью очередь – левая яремная вена;
- и лишь в последнюю – подключичная вена с доминантной стороны.

4.16 Рекомендуется установка центрального венозного катетера при помощи ультразвукового наведения. (1A)

4.17 При имплантации диализного катетера во внутреннюю яремную или подключичную вену рекомендуется проведение диагностической рентгенографии органов грудной клетки сразу после установки катетера и перед первым его использованием. (1B)

4.18 У пациентов с ОПП, требующим проведения ЗПТ в ОРИТ, предлагается не использовать нанесение АБП на кожу в месте установки нетуннелированного катетера. (2C)

4.19 При ОПП, требующем проведения ЗПТ, рекомендуется не использовать антибактериальные замки для предотвращения катетер-ассоциированной инфекции в нетуннелированных диализных катетерах. (2C)

4.20 Предлагается использование диализаторов с биосовместимыми мембранами при проведении ИГД и ПЗПТ у пациентов с ОПП. (2C)

4.21 Рекомендуется использование продлённой и интермиттирующей ЗПТ в качестве взаимодополняющих методов у пациентов с ОПП. (нет степени)

4.22 У пациентов с нестабильной гемодинамикой предлагается отдавать предпочтение ПЗПТ, а не стандартным интермиттирующим методикам ЗПТ. (2B)

4.23 Предлагается использование ПЗПТ (предпочтительней, чем интермиттирующие методики ЗПТ) у пациентов с ОПП и острым повреждением головного мозга, или имеющих другие причины для повышения внутричерепного давления или генерализованного отёка головного мозга. (2B)

4.24 Предлагается использование бикарбоната (предпочтительней, чем лактат) в качестве буфера в диализате и замещающей жидкости для ЗПТ у пациентов с ОПП. (2C)

4.25 Рекомендуется использование бикарбоната (предпочтительней, чем лактат) в качестве буфера в диализате и замещающей жидкости для ЗПТ у пациентов с ОПП и циркуляторным шоком. (1B)

4.26 Рекомендуется использование бикарбоната (предпочтительней, чем лактат) в качестве буфера в диализате и замещающей жидкости для ЗПТ у пациентов с ОПП и печёночной недостаточностью и/или лактат-ацидозом. (2B)

4.27 Рекомендуется, чтобы диализирующий раствор и замещающая жидкость для пациентов с ОПП, отвечали, как минимум, стандартам Американской Ассоциации Производителей Медицинских Инструментов (ААМІ) в отношении уровня бактериальной контаминации и содержания эндотоксинов. *(IB)*

4.28 Планируемая обеспеченная доза ЗПТ должна быть рассчитана перед каждым сеансом. *(нет степени)*. Рекомендуется регулярная оценка реально обеспеченной дозы ЗПТ и внесение соответствующих коррективов в расчёты режима лечения. *(IB)*

4.29 Режимы ЗПТ должны обеспечивать такую коррекцию кислотно-щелочного равновесия, электролитного и водного баланса, которая будет отвечать нуждам пациентов. *(нет градации)*.

4.30 Рекомендуется обеспеченная доза $Kt/V - 3,9$ в неделю для интермиттирующих или продлённых режимов ЗПТ у пациентов с ОПП. *(1A)*.

4.31 Рекомендуется стремиться достичь обеспеченного объёма эффлюэнта 20-25 мл/кг/час *(1A)* при проведении ПЗПТ у пациентов с ОПП, для чего на практике необходимо назначение большего расчётного объёма эффлюэнта. *(нет степени)*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сепсис у детей / Ю.Ф. Исаков, Н.В. Белобородова. – М.: Издатель Мокеев, 2001. 369 с.
2. Краткая медицинская энциклопедия. В 3 томах. Том 3. Риккетсиозы – Ящур / Под ред. Б.В. Петровского. – М.: Советская энциклопедия, 1989. – 559 с.
3. Савельев, В. Сепсис: классификация, клинико–диагностическая концепция и лечение / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд // М.: МИА, 2013. – С.70–74.
4. Schottmuller, H. Ueber die Pathogenität anaërober Bazillen / H. Schottmuller // Dtsch. Med. Wochenschr. – 1918. – Vol. 44. – S. 1440.
5. Bone, R. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine / R.C. Bone, R.A. Balk, F.B. Cerra et al. // Chest. – 1992. – Vol. 101, № 6.
6. Руднов, В. Эволюция представлений о сепсисе: история продолжается / В.А. Руднов, В.В. Кулабухов // Инфекции в хирургии. – 2015. – № 2. – С. 6–10.
7. Руднов, В. Сепсис и терагностика на пути к персонализированной медицине / В.А. Руднов, В.В. Кулабухов // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2015. – № 6. – С. 60–67.
8. Mitchell, M. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. International Sepsis Definitions Conference / M. Mitchell, M. Levy, P. Mitchell et al. // Intensive Care Med. – 2003. – № 29. – P. 530–538.
9. Singer, M. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis–3) / M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour et al. // JAMA. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801–810.
10. Bone, R. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome and the multiple organ dysfunction syndrome / R.C. Bone // Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 125, № 8. – P. 680–687.
11. Сайт о проблеме сепсиса в Санкт–Петербурге [Электронный ресурс] / Методические рекомендации – spbsepsis.ru. – 2019. Режим доступа: <http://www.spbsepsis.ru/literature/guidelines/> Дата доступа: 03.03.2019.
12. Руднов, В. Сепсис–3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги / В.А. Руднов,

В.В. Кулабухов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т.3, №4. – С. 4–10.

13. Sepsis – Global Sepsis Alliance [Электронный ресурс] / Sepsis – GSA. – 2019. Режим доступа : <https://www.global-sepsis-alliance.org/sepsis/> – Дата доступа : 03.03.2019.

14. Levy, M. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study / M.M. Levy, A. Artigas, G.S. Phillips et al. // Lancet Infect Dis. – 2012. – Vol. 12, №12. – P. 919–924.

15. Yende, S. Long-Term Quality of Life Among Survivors of Severe Sepsis: Analyses of Two International Trials // S. Yende, S. Austin, A. Rhodes et al. // Crit Care Med. – 2016. – Vol. 44, № 8. – P. 1461–1467.

16. Sepsis – World Sepsis Day [Электронный ресурс] / Sepsis – World Sepsis Day. – 2019. Режим доступа : <https://www.world-sepsis-day.org/sepsis/> – Дата доступа : 03.03.2019.

17. Rangel-Frausto, M. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study / M.S. Rangel-Frausto, D. Pittet, M. Costigan et al. // JAMA. – 1995. – Vol. 273, № 2. – P. 117-123.

18. Brun-Buisson, C. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. EPISEPSIS Study Group. / C. Brun-Buisson, P. Meshaka, P. Pinton et al. // Intensive Care Med. – 2004. – Vol. 30, № 4. – P. 580-588.

19. Martin, G. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 / G.S. Martin, D.M. Mannino, S. Eaton et al. // N Engl J Med. – 2003. – Vol. 348, № 16. – P. 1546-1554.

20. Padkin, A. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland / A. Padkin, C. Goldfrad, A.R. Brady et al. // Crit Care Med. – 2003. – Vol. 31, № 9. – P. 2332-2338.

21. Finfer, S. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units / S. Finfer, R. Bellomo, J. Lipman et al. // Intensive Care Med. – 2004. – Vol. 30, № 4. – P. 589-596.

22. Engel, C. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study / C. Engel, F.M. Brunkhorst, H.G. Bone et al. // Intensive Care Med. – 2007. – Vol. 33, № 4. – P. 606-618.

23. Polish Working Group for Sepsis. ICU Management & Practice, ICU. – Vol. 7, № 2. –2007.

24. Gaieski, D. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States / D.F. Gaieski, J.M. Edwards, M.J. Kallan et al. // *Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 41, № 5. – P. 1167–1174.
25. Lagu, T. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007 / T. Lagu, M.B. Rothberg, M.S. Shieh et al. // *Crit Care Med.* – 2012. – Vol. 40, № 3. – P. 754–761.
26. Совершенствование профилактики, диагностики и клинического ведения сепсиса / Доклад Секретариата на семидесятой сессии всемирной ассамблеи здравоохранения. – 2017.
27. Fleischmann–Struzek, C. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review / C. Fleischmann–Struzek, D.M. Goldfarb, P. Schlattmann et al. // *The Lancet Respiratory medicine.* – 2018. – Vol. 6, № 3. – P. 223–230.
28. Say, L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis / L. Say, D. Chou, A. Gemmill et al. // *The Lancet Global health.* – 2014. – Vol. 2, № 6. – P. 323–333.
29. Reproductive, Maternal, Newborn, and Child Health: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 2) / R.E. Black, R. Laxminarayan, M. Temmerman et al. // The World Bank, 2016. – 397 p.
30. The Extended Study on Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC III) [Электронный ресурс] / The Extended Study on Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC III) | Reflections on Infection Prevention and Control. – 2019. – Режим доступа: <https://reflectionsipc.com/2017/08/10/the-extended-study-on-prevalence-of-infection-in-intensive-care-epic-iii/> – Дата доступа : 03.03.2019.
31. Сепсис: классификация, клинико–диагностическая концепция и лечение. 4–е изд., доп. и перераб. / Под редакцией Б.Р. Гельфанда. – М.: МИА, 2017. – 408с.
32. Vincent, J.–L. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units / J.–L. Vincent, J. Rello, J. Marshall et al. // *JAMA.* – 2009. – Vol. 302, № 21. – P. 2323–2329.
33. Friedman, G. Has the mortality of septic shock changed with time? / G. Friedman, E. Silva, J.–L. Vincent // *Crit Care Med.* – 1998. – Vol. 26, №12. – P. 2078–2086.
34. Rice, L. Federal Funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: No ESKAPE / L. Rice // *J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 197. – P. 1079–1081.
35. Teasdale, G. Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale / G.M. Teasdale, B. Jennett // *Lancet*, 1974.

36. Seymour, C. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis (Sepsis-3) / C.W. Seymour, V. Liu, T. Iwashyna et al. // JAMA. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 762–774.
37. Астафьева, М. Использование шкалы qSOFA в диагностике сепсиса. Результаты российского многоцентрового исследования РИСЭС / М.Н. Астафьева, В.А. Руднов, В.В. Кулабухов с соавт. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 14–22.
38. Maitra, S. Accuracy of quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria for predicting mortality in hospitalized patients with suspected infection: a meta-analysis of observational studies / S. Maitra, A. Som, S. Bhattacharjee // Clin. Microbiol. Infection. – 2018. – Vol. 24, № 11. – P. 1123–1129.
39. Song, J. Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis / J.U. Song, C.K. Sin, H.K. Park et al. // Crit. Care. – 2018. – Vol.22, № 1. – P. 28.
40. Singer, M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, S. Clifford, C.W. Seymour et al. // JAMA. – 2016. – Vol.315, № 8. – P. 801–810.
41. Piano, S. Assessment of Sepsis-3 criteria and quick SOFA in patients with cirrhosis and bacterial infections / S. Piano, M. Bartoletti, M. Tonon et al. // Hepatology. – 2018. – Vol.67, № 10. – P. 1892–1899.
42. Kumar, A. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock / A. Kumar, D. Roberts, K.E. Wood et al. // Crit Care Med. – 2006. – Vol. 34, №6. – P. 1589–96.
43. Rangel-Frausto, M. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study / M.S. Rangel-Frausto, D. Pittet, M. Costigan et al. // JAMA. – 1995. – Vol.273, № 2. – P. 117–123.
44. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework / Biomarkers Definitions Working Group // Clin Pharmacol Ther. – 2001. – Vol.69, № 3. – P. 89–95.
45. Shehabi, Y. Pro/Con debate: Is procalcitonin useful for guiding antibiotic decision making in critically ill patients? / Y. Shehabi, I. Seppelt // Crit Care. – 2008. – Vol. 12, № 3. – P. 211.
46. Liu, B. Diagnostic value and prognostic evaluation of Prosepsin for sepsis in an emergency department / B. Liu, Y.X. Chen, Q Yin et al. // Crit Care. – 2013. – Vol. 17, № 5. – P. 244.

47. Hou, T. The Screening Performance of Serum 1,3-Beta-D-Glucan in Patients with Invasive Fungal Diseases: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies / T.Y. Hou, S.H. Wang, S.X. Liang et al. // PLoS One. – 2015. Vol. – 10, № 7.
48. Assicot, M. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection / M. Assicot, D. Gendrel, H. Carsin et al. // Lancet. – 1993. – Vol. 341. – P. 515–518.
49. Shirakawa, K. The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models / K. Shirakawa, K. Naitou, J. Hirose et al. // Critical Care. – 2010. – Vol. 14, № 2. – P. 19.
50. Harbath, S. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis / S. Harbath, K. Holeckova, C. Froidevaux et al. // Am J Respir Crit Care Med. – 2001. – Vol. 164. № 3. – P. 396–402.
51. Wacker, C. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis / C. Wacker, A. Prkno, F.M. Brunkhorst et al. // Lancet Infect Dis. – 2013. – Vol. 13, № 5. – P. 426–435.
52. Muller, B. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit / B. Muller, K.L. Becker, H. Schachinger et al. // Crit Care Med. – 2000. – Vol. 28, № 4. – P. 977–983.
53. Schuetz, P. Clinical Guide to Use of Procalcitonin for Diagnosis and Guidance of Antibiotic Therapy / P. Schuetz // Arch. Intern. Med. – 47p.
54. Nobre, V. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial / V. Nobre, S. Harbath, J.D. Graf // Am J Respir Crit Care Med. – 2008. – Vol. 177, №5. – P. 498–505.
55. Schuetz, P. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis / P. Schuetz, M. Briel, M. Christ-Crain et al. // Clin Infect Dis. – 2012. – Vol. 55, № 5. – P. 651–662.
56. Prkno, A. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and meta-analysis / A. Prkno, C. Wacker, F.M. Brunkhorst et al. // Crit Care. – 2013. – Vol. 17, № 6.
57. de Jong, E. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial / E. de Jong, J.A. van Oers, A. Beishuizen et al. // Lancet Infect Dis. – 2016. – Vol. 16, № 7. P. 819–827.
58. Garnacho-Montero, J. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock /

J. Garnacho–Montero, A. Gutiérrez–Pizarra, A. Escresca–Ortega et al. // *Intensive Care Med.* – 2013. – Vol. 40, № 1. – P. 32–40.

59. Soni, N. Procalcitonin–guided antibiotic therapy: a systematic review and meta–analysis / N.J. Soni, D.J. Samson, J.L. Galaydick et al. // *J Hosp Med.* – 2013. – Vol. 8, № 9. – P. 530–540.

60. Schuetz, P. ProHOSP Study Group. Excluding infection through procalcitonin testing improves outcomes of congestive heart failure patients presenting with acute respiratory symptoms: results from the randomized ProHOSP trial / P. Schuetz, A. Kutz, E. Grolimund et al // *Int J Cardiol.* – 2014. – Vol. 175, № 3. – P. 464–472.

61. Hoeboer, S. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta–analysis / S.H. Hoeboer, P.J. van der Geest, D. Nieboer et al. // *Clin Microbiol Infect.* – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 474–481.

62. Сепсис: диагностика и подходы к антибактериальной и поддерживающей терапии: учебно–методическое пособие / И.А. Карпов и др. – Минск: БГМУ, 2014. – 44с.

63. Abbas, A. *Cellular and Molecular Immunology*, 4th ed. / A.K. Abbas et al. // Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. – 553p.

64. Беляев, А. Синдром капиллярной утечки / А.В. Беляев // *Мистецтво Лікування.* – 2005. С. 92–101.

65. Максименко, А. Функции и состояние эндотелиального гликокаликса в норме и патологии / А.В. Максименко, А.Д. Турашев // *Атеросклероз и дислипидемии.* – 2011. – № 2. – С. 4–17.

66. Al–Khafaji, A. Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Sepsis / A. H. Al–Khafaji, M. R. Pinsky, S. Sharma et al. // *Drugs & Diseases.* – February, 2019.

67. Davenport, E. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study / E.E. Davenport, K.L. Burnham, J. Radhakrishnan et al. // *Lancet Respir Med.* – 2016. – Vol. 4, № 4. – P. 259–271.

68. Binkowska, A. Current views on the mechanisms of immune responses to trauma and infection / A.M. Binkowska, G. Michalak, R. Słotwiński // *Cent Eur J Immunol.* – 2015. – Vol. 40, № 2. – P. 206–216.

69. Walton., A.H. Reactivation of Multiple Viruses in Patients with Sepsis / A.H. Walton, J.T. Muenzer, D. Rasche et al. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 6.

70. Reinhart, K. New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers / K. Reinhart, M. Bauer, C. Niels et al. // *Clin Microbiol Rev.* – 2012. –Vol. 25, №4. – P. 609–634.

71. Shoemaker, W. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients / W.C. Shoemaker, P.L. Appel, H.B. Kram // *Chest*. – 1992. – Vol. 102, №1. – P. 208–215.
72. Неотложные состояния и дифференциальная диагностика в клинике инфекционных болезней: учебное пособие / Под ред. Л.И. Ратниковой. – Челябинск, 2009. – 112с.
73. Нозокомиальный сепсис / Н.В. Соловей, Е.Ф. Качанко, Ю.Л. Горбич с соавт. // *Клиническая инфектология и паразитология: Научные материалы, посвященные 100-летию Минской городской клинической инфекционной больницы*. – 2013. – С.68–101.
74. Kübler, A. Results of the severe sepsis registry in intensive care units in Poland from 2003–2009 / A. Kübler, B. Adamik, G. Durek et al. // *Anaesthesiol Intensive Ther*. – 2015. – Vol. 47. – P. 7–13.
75. Механическая вентиляция лёгких / О.Е. Сатишур. – М.: Медицинская литература, 2006. – 334 с.
76. Raniery, V. Acute respiratory distress syndrome: Berlin definition / V.M. Raniery, D. Rubenfeld et al. // *JAMA*. – 2012. – Vol. 307, № 23. – P. 2526–2533.
77. Bellomo, R. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group / R. Bellomo, C. Ronco, J.A. Kellum et al. // *Crit. Care*. – 2004. – Vol. 8. – P. 204–212.
78. Gammelager, H. One-year mortality among Danish intensive care patients with acute kidney injury: a cohort study / H. Gammelager, C.F. Christiansen, M.B. Johansen et al. // *Critical care*. – 2012. – Vol 16, № 4. – R. 124.
79. Kolios, G. Nitric oxide and MCP-1 regulation in LPS activated rat Kupffer cells / G. Kolios, V. Valatas, P. Manousou et al. // *Mol Cell Biochem*. – 2008. – Vol. 319. – P. 91–98.
80. Doi, F. Potential role of hepatic macrophages in neutrophil-mediated liver injury in rats with sepsis / F. Doi, T. Goya, M. Torisu // *Hepatology*. – 1993. – Vol. 17. – P. 1086–1094.
81. Aird, W. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome / W.C. Aird // *Blood*. – 2003. – Vol. 101, №10. – P. 3765–3777.
82. Мишнёв, О. Патология печени при сепсисе / О.Д. Мишнёв, У.Н. Туманова, А.И. Щеголев // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2017. – №8, Т.2. – С. 267–271.

83. Henrion, J. Hypoxic hepatitis / J. Henrion // *Liver Int.* – 2012. – Vol. 32, №7. – P. 1039–1052.
84. Marshall, J. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome / J.C. Marshall, D.J. Cook, N.V. Christou et al. // *Crit Care Med.* – 1995. – Vol. 23. – P. 1638–1652.
85. Dickson, R. The microbiome and critical illness / R.P. Dickson // *Lancet Respir Med.* – 2016. – Vol. 4, №1. – P. 59–72.
86. Zaborin, A. Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness / A. Zaborin, D. Smith, K. Garfi et al. // *MBio.* – 2014. – Vol. 5, №5.
87. Ojima, M. Metagenomic analysis reveals dynamic changes of whole gut microbiota in the acute phase of intensive care unit patients / M. Ojima, D. Motooka, K. Shimizu et al. // *Dig Dis Sci.* – 2016. – Vol. 61, №6. – P. 1628–1634.
88. Hotchkiss, R. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy / R.S. Hotchkiss, G. Monneret, D. Payen // *Nat Rev Immunol.* – 2013. – Vol. 13. – P. 862–874.
89. Krezalek, M. The shift of an intestinal “microbiome” to a “pathobiome” governs the course and outcome of sepsis following surgical injury / M.A. Krezalek, J. DeFazio, O. Zaborina et al. // *Shock.* – 2016. – Vol. 45. – P. 475–482.
90. Osuka, A. Prognostic impact of fecal pH in critically ill patients / A. Osuka, K. Shimizu, H. Ogura et al. // *Crit Care.* – 2012. – Vol. 16.
91. Hartl, W. Metabolic self-destruction in critically ill patients: origins, mechanisms and therapeutic principles / W.H. Hartl, K.W. Jauch // *Nutrition.* – 2014. – Vol. 30. – P. 261–267.
92. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) в клинической практике. Пособие для врачей / Г.В. Илюкевич. – Минск: «Наша идея», 2016. – 47с.
93. Taylor, F. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation / F.B. Taylor, C.H. Toh, W.K. Hoots et al. // *Thromb Haemost.* – 2001. – Vol.86, № 5. – P. 1327–1330.
94. Mitchell, M. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis / M. Mitchell, R. Levy, P. Dellinger et al. // *Crit Care Med.* – 2010. – Vol.36, № 2. – P. 367–374.
95. Плоткин, Л. Ранняя целенаправленная терапия септического шока: результат многоцентрового ретроспективного анализа / Л.Л.

Плоткин, И.Ю. Смоленский, Н.Н. Тимченко и соавт. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12 № 2. – С. 14–20.

96. Jimenez, M. International Sepsis Forum. Source control in the management of sepsis / M. Jimenez, J. Marshall // Intensive Care Med. – 2001. – Vol. 27, № 1. – P. 49 – 62.

97. Solomkin, J. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America / J. Solomkin, J.E. Mazuski, J.S. Bradley et al. // Surg Infect (Larchmt). – 2010. – Vol. 50, № 2. – P. 79–109.

98. Azuhata, T. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock / T. Azuhata, K. Kinoshita, D. Kawano et al. // Crit Care. – 2014. – Vol. 18, № 3.

99. Bloos, F. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multicenter study / F. Bloos, D. Thomas-Rüddel, H. Rüddel et al. // Crit Care. – 2014. – Vol. 18, № 2.

100. Kumar A. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock / A. Kumar, D. Roberts, K.E. Wood et al. // Crit Care Med. – 2006. – Vol. 34, № 3. – P. 1589–1596.

101. Ferrer, R. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program / R. Ferrer, I. Martin-Loeches, G. Phillips et al. // Crit Care Med. – 2014. – Vol. 42, № 8. – P. 1749–1755.

102. Bagshaw, S. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy / S.M. Bagshaw, S. Lapinsky, S. Dial et al // Intensive Care Med. – 2009. – Vol. 35, № 5. – P. 871–881.

103. Iscimen, R. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with septic shock: an observational cohort study / R. Iscimen, R. Cartin-Ceba, M. Yilmaz et al. // Crit Care Med. – 2008 – Vol. 36, № 5. – P. 1518–1522.

104. Garnacho-Montero, J. Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis / J. Garnacho-Montero, T. Aldabo-Pallas, C. Garnacho-Montero et al. // Crit Care. – 2006 – Vol. 10, № 4.

105. Barie, P. Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection / P.S. Barie, L.J. Hydo, J. Shou et al. // *Surg Infect (Larchmt)*. – 2005. – Vol. 6, № 1. – P. 41–54.
106. Paul, M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis / M. Paul, V. Shani, E. Muchtar et al. // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2010 – Vol. 54, № 11. – P. 4851–4863.
107. Kumar, A. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock / A. Kumar, P. Ellis, Y. Arabi et al. // *Chest*. – 2009 – Vol. 136, № 5. – P. 1237–1248.
108. Green, D. Selection of an empiric antibiotic regimen for hospital-acquired pneumonia using a unit and culture-type specific antibiogram / D.L. Green // *J Intensive Care Med*. – 2005. – Vol. 20, № 5. – P. 296–301.
109. Kaufman, D. Antibiotic susceptibility in the surgical intensive care unit compared with the hospital-wide antibiogram / D. Kaufman, C.E. Haas, R. Edinger et al. // *Arch Surg*. – 1998. – Vol. 133, № 10. – P. 1041–1045.
110. Guo, Y. De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta-analysis / Y. Guo, W. Gao, H. Yang et al. // *Heart Lung*. – 2016. – Vol. 45, № 5. – P. 454–459.
111. Pittet, D. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients / D. Pittet, M. Monod, P.M. Suter et al. // *Ann Surg*. – 1994. – Vol. 220, № 6. – P. 751–758.
112. Blumberg, H. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study / H.M. Blumberg, W.R. Jarvis, J.M. Soucie et al. // *Clin Infect Dis*. – 2001. – Vol. 33, № 2. – P. 177–186.
113. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis / Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines // *Pancreatology*. – 2013. – Vol. 4, № 2.
114. Wittau, M. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis / M. Wittau, B. Mayer, J. Scheele et al. // *Scand J Gastroenterol*. – 2011. – Vol. 46, № 3. – P. 261–270.
115. Micek, S. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis / S.T. Micek, E.C. Welch, J. Khan et al. // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2010. – Vol. 54, № 5. – P. 1742–1748.
116. Kerremans, J. Frequency of microbiologically correct antibiotic therapy increased by infectious disease consultations and microbiological results

/ J.J. Kerremans, H.A. Verbrugh, M.C. Vos // J Clin Microbiol. – 2012. – Vol. 50, № 6. – P. 2066–2068.

117. Яковлев, С. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы / С.Я. Яковлев, М.В. Журавлева, Д.Н. Проценко и соавт. // Consilium Medicum. – 2017. – № 19. – С. 15–51.

118. De Waele, J. Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with β -lactam antibiotics in critically ill patients / J.J. de Waele, J. Lipman, M. Akova et al. // Intensive Care Med. – 2014. – Vol. 40, №9. – P. 1340–1351.

119. Roberts, J. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? / J.A. Roberts, S.K. Paul, M. Akova et al. // Clin Infect Dis. – 2014. – Vol. 58, № 8. – P. 1072–1083.

120. Pletz, M. Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients with severe sepsis or septic shock / M.W. Pletz, F. Bloos, O. Burkhardt et al. // Intensive Care Med. – 2010. – Vol. 36, № 6. – P. 979–983.

121. Blot, S. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? / S. Blot, D. Koulenti, M. Akova et al. // Crit Care. – 2014, – Vol. 18, № 3.

122. Антибиотикотерапия в проблематике госпитальных инфекций / З. Рыбицкий; под науч. ред. У. А. Фесенко [и др.]. – Люблин: takmed, 2014. – 350 с.

123. Moore, R. Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia / R.D. Moore, C.R. Smith, P.S. Lietman // Am J Med. – 1984. – Vol. 77, № 4. – P. 657–662.

124. Men, P. Association between the AUC_{0–24}/MIC Ratio of Vancomycin and Its Clinical Effectiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. Men, H.B. Li, S.D. Zhai et al. // PLoS One – 2016. – Vol. 11, №1.

125. Moise-Broder, P. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with Staphylococcus aureus lower respiratory tract infections / P.A. Moise-Broder, A. Forrest, M.C. Birmingham et al. // Clin Pharmacokinet. – 2004. – Vol. 43, № 13. – P. 925–942.

126. Zelenitsky, S. Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus-associated septic shock / S. Zelenitsky, E. Rubinstein, R. Ariano et al. // Int J Antimicrob Agents. – 2013. – Vol. 41, № 3. – P. 255–260.

127. Forrest, A. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients / A. Forrest, D.E. Nix, C.H. Ballou et al. // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1993. – Vol. 37, № 5. – P. 1073–1081.
128. Kashuba, A. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria / A.D. Kashuba, A.N. Nafziger, G.L. Drusano et al. // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1999. – Vol. 43, № 3. – P. 623–629.
129. Roberts, J. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials / J.A. Roberts, M.H. Abdul-Aziz, J.S. Davis et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2016. – Vol. 194, № 6. – P. 681–691.
130. Barza, M. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis / M. Barza, J.P. Ioannidis, J.C. Cappelleri et al. // *BMJ.* – 1996. – Vol. 31. – P. 338–345.
131. Zelenitsky, S. Support for higher ciprofloxacin AUC 24/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection / S.A. Zelenitsky, R.E. Ariano // *J Antimicrob Chemother.* – 2010. – Vol. 65, № 8. – P. 1725–1732.
132. Steinmetz, T. Association of vancomycin serum concentrations with efficacy in patients with MRSA infections: a systematic review and meta-analysis / T. Steinmetz, N. Eliakim-Raz, E. Goldberg et al. // *Clin Microbiol Infect.* – 2015. – Vol. 21, № 7. – P. 665–673.
133. Pea, F. Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock—does the dose matter? / F. Pea, P. Viale // *Crit Care.* – 2009. – Vol. 13, № 3.
134. Rhodes, N. Impact of loading doses on the time to adequate predicted beta-lactam concentrations in prolonged and continuous infusion dosing schemes / N.J. Rhodes, S.H. MacVane, J.L. Kuti et al. // *Clin Infect Dis.* – 2014. – Vol. 59, № 6. – P. 905–907.
135. McKinnon, P. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration ($T > MIC$) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections / P.S. McKinnon, J.A. Paladino, J.J. Schentag // *Int J Antimicrob Agents.* – 2008. – Vol. 31, № 4. – P. 345–351.
136. Yost, R. The Retrospective Cohort of Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam (RECEIPT) study: a multicenter study / R.J. Yost, D.M. Cappelletty // *Pharmacotherapy.* – 2011. – Vol. 31, № 8. – P. 767–775.
137. Falagas, M. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a

systematic review and meta-analysis / M.E. Falagas, G.S. Tansarli, K. Ikawa et al. // *Clin Infect Dis.* – 2013. – Vol. 56, № 2. – P. 272–282.

138. Roberts, J. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions / J.A. Roberts, M.H. Abdul-Aziz, J. Lipman et al. // *Lancet Infect Dis.* – 2014. – Vol. 14, № 6. – P. 498–509.

139. Hobbs, A. Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients: A Focus on Antibiotics / A.L. Hobbs, K.M. Shea, K.M. Roberts et al. // *Pharmacotherapy.* – 2015. – Vol. 35, № 11. – P. 1063–1075.

140. Rea, R. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients / R.S. Rea, B. Capitano, R. Bies et al. // *Ther Drug Monit.* – 2008. – Vol. 30, № 6. – P. 674–681.

141. Goossens, H. Antibiotic consumption and link to resistance / H. Goossens // *Clin Microbiol Infect.* – 2009. – Vol. 15, № 3. – P. 12–15.

142. Stevens, V. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection / V. Stevens, G. Dumyati, L.S. Fine et al. // *Clin Infect Dis.* – 2011. – Vol. 53, № 1. – P. 42–48.

143. Choudhury, G. Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia—a propensity-adjusted analysis / G. Choudhury, P. Mandal, A. Singanayagam et al. // *Clin Microbiol Infect.* – 2011. – Vol. 17, № 12. – P. 1852–1858.

144. Sawyer, R. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection / R.G. Sawyer, J.A. Claridge, A.B. Nathens et al. // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 1996–2005.

145. Rattan, R. Patients with Complicated Intra-Abdominal Infection Presenting with Sepsis Do Not Require Longer Duration of Antimicrobial Therapy / R. Rattan, C.J. Allen, R.G. Sawyer et al. // *J Am Coll Surg.* – 2016. – Vol. 222, № 4. – P. 440–446.

146. Chaudhry, Z. Short course of antibiotic treatment in spontaneous bacterial peritonitis: a randomized controlled study / Z.I. Chaudhry, S. Nisar, U. Ahmed, M. Ali // *J Coll Physicians Surg Pak.* – 2000. – Vol. 10, № 8. – P. 284–288.

147. Weiss, C. Prompting physicians to address a daily checklist and process of care and clinical outcomes: a single-site study / C.H. Weiss, F. Moazed, C.A. McEvoy et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2011. – Vol. 184, № 6. – P. 680–686.

148. Vaara, S. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from

the prospective FINNAKI study / S.T. Vaara, A.-M. Korhonen, K.-M. Kaukonen // Crit Care. – 2012. – Vol. 16, № 5.

149. Кузьков, В. Волемический статус и фазовый подход к терапии критических состояний – новые возможности и перспективы / В.В. Кузьков, Е.В. Фот, А.А. Сметкин и соавт. // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 6. – С. 65–70.

150. Marik. P. A rational approach to fluid therapy in sepsis / P. Marik, R. Bellomo // British Journal of Anaesthesia. – 2016. Vol. 116, № 3. – P. 339–349.

151. Delaney, A. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis / A.P. Delaney, A. Dan, J. McCaffrey et al. // Crit Care Med. – 2011. – Vol. 39, № 2. – P. 386–391.

152. Mutter, T. Hydroxyethyl starch versus other fluid therapies: effects on kidney function / T.C. Mutter, C.A. Ruth, A.B. Dart // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – Vol. 23, №7.

153. Zarychanski, R. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis / R. Zarychanski, A.M. Abou-Setta, A.F. Turgeon // JAMA. – 2013. – Vol. 309, №7. – P. 678–688.

154. Hayes, M. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients / M.A. Hayes, A.C. Timmins, E.H. Yau et al. // N Engl J Med. – 1994. – Vol. 330, № 24. – P. 1717–1722.

155. Hollenberg, S. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update / S.M. Hollenberg, T.S. Ahrens, D. Annane et al // Crit Care Med. – 2004. – Vol. 32, № 9. – P. 1928–1948.

156. Dellinger, R. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock / R.P. Dellinger, M.M. Levy, A. Rhodes et al. // Crit Care Med. – 2013. – Vol. 41, № 2. – P. 580–637.

157. Principles of Critical Care, 4th edition / J.D. Hall et al. – 2015 by Hall et al. – McGraw-Hill Education, 2014. – 1392 p.

158. Нутритивная терапия. Практическое руководство / С.С. Костюченко. – Минск, 2016. 52с.

159. Cook, D. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients / D.J. Cook, L.E. Griffith, S.D. Walter et al. // Crit Care. – 2001. – Vol. 5, № 6. – P. 368–375.

160. Cook, D. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients / D.J. Cook, H.D. Fuller, G.H. Guyatt et al. // N Engl J Med. – 1994. – Vol. 330, № 6. – P. 377–381.

161. Krag, M. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients / M. Krag, A. Perner, J. Wetterslev et al. // *Intensive Care Med.* – 2015. – Vol. 41, № 5. – P. 833–845.
162. Krag, M. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients. A systematic review of randomised clinical trials with metaanalysis and trial sequential analysis / M. Krag, A. Perner, J. Wetterslev et al. // *Intensive Care Med.* – 2014. – Vol. 40, № 1. – P. 11–22.
163. Alshamsi, F. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials / F. Alshamsi, E. Belley-Cote, D. Cook et al. // *Crit Care.* – 2016. – Vol. 20, № 1.
164. Alhazzani, W. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis / W. Alhazzani, F. Alenezi, R.Z. Jaeschke et al. // *Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 41, № 3. – P. 693–705.
165. Cook, D. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors / D. Cook, M. Crowther, M. Meade et al. // *Crit Care Med.* – 2005. – Vol. 33, № 7. – P. 1565–1571.
166. Kahn, S. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / S.R. Kahn, W. Lim, A.S. Dunn et al. // *Chest.* – 2012. – Vol. 141, № 2. – P. 195–226.
167. Alhazzani, W. Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials / W. Alhazzani, W. Lim, R.Z. Jaeschke et al. // *Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 41, № 9. – P. 2088–2098.
168. Arabi, Y. Use of intermittent pneumatic compression and not graduated compression stockings is associated with lower incident VTE in critically ill patients: a multiple propensity scores adjusted analysis / Y.M. Arabi, M. Khedr, S.I. Dara et al. // *Chest.* – 2013. – Vol. 144, № 1. – P. 152–159.
169. Finfer, S. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients / S. Finfer, D. Blair, R. Bellomo et al. // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 360, № 13. – P. 1283–1297.
170. Song, F. Intensive insulin therapy for septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials / F. Song, L.J. Zhong, L. Han et al. // *Biomed Res Int.* – 2014.

171. Levy, M. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update / M.M. Levy, L.E. Evans, A. Rhodes // Intensive Care Med. – 2018. – Vol. 44, №6. – P. 925–928.

172. EN 1500. Chemical disinfectants and antiseptics. Hygienic hand rub. Test method and requirements (phase 2/step 2) / Brussels: European Committee for Standardization. – 2013.

173. Aiken, L. Hospital nurse staffing and patient mortality, nurse burnout, and job dissatisfaction / L.H. Aiken, S.P. Clarke, D.M. Sloane et al. // JAMA. – 2002. – 288, № 16. – P. 1987-1993.

Учебное пособие

**Семёнов Валерий Михайлович,
Щастный Анатолий Тадеушевич,
Горбачёв Виктор Владимирович и др.**

СЕПСИС

Пособие

Редактор Семёнов В.М.

Компьютерная вёрстка Горбачёв В.В.

Подписано в печать ____ г. Формат бумаги 64х84 1/16.
Бумага типографская №2. Гарнитура Times New Roman. Усл. печ. л. ____
Уч. изд. л. ____ Тираж ____ экз. Заказ № ____
Издатель и полиграфическое исполнение
УО «Витебский государственный медицинский университет»
ЛП № 02330/453 от 30.12.2013
пр. Фрунзе, 27, 210026, г. Витебск